



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO DE CARGA Y LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN
PELÍCULAS DE SILICONA INJERTADAS CON ÁCIDO ACRÍLICO Y
N-ISOPROPILACRILAMIDA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

DIANA LAURA TEJADA PEDRAZA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

AÑO 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

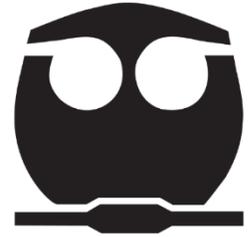
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL
(Titulación o Graduación con trabajo escrito)**

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la Institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado **Estudio de carga y liberación de fármacos en películas de silicona injertadas con ácido acrílico y N-isopropilacrilamida** que presenté para obtener el título/grado de **Química Farmacéutica Bióloga**, es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por la Facultad de Química, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de titulación/graduación.

Atentamente

Diana Laura Tejada Pedraza
No. Cuenta: 315123043

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: SOFIA GUILLERMINA BURILLO AMEZCUA

VOCAL: Profesor: FRANCISO HERNANDEZ LUIS

SECRETARIO: Profesor: EMILIO BUCIO CARRILLO

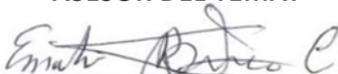
1er. SUPLENTE: Profesor: VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS

2° SUPLENTE: Profesor: MIGUEL ANGEL ZUÑIGA PEREZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

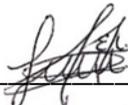
**LABORATORIO DE QUÍMICA DE RADIACIONES EN MACROMOLÉCULAS,
INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES, UNAM.**

ASESOR DEL TEMA:



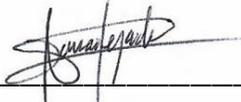
DR. EMILIO BUCIO CARRILLO

SUPERVISOR TÉCNICO:



M. EN C. YEEIMI AYLIN ESQUIVEL LOZANO

SUSTENTANTE:



DIANA LAURA TEJADA PEDRAZA

AGRADECIMIENTOS

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM por el financiamiento del proyecto IN204223.

Al Dr. Emilio Bucio Carrillo por haberme recibido en su grupo de trabajo, por estar siempre pendiente de cada etapa de mi proyecto y por brindarme todos los recursos necesarios durante mi estancia en el laboratorio.

A la M. en C. Yeeimi Aylin Esquivel Lozano, por todo el conocimiento y apoyo brindado desde el primer día para el desarrollo del proyecto. Gracias por permitirme compartir momentos de alegría y aprendizaje dentro y fuera del laboratorio.

A la Dra. Sofía Guillermina Burillo Amezcua y al Dr. Francisco Hernández Luis, por aceptar ser mi jurado en este proceso, por sus observaciones y comentarios para mejorar y sobre todo por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo.

Al Dr. Benjamín Leal de la Unidad de Irradiación del ICN-UNAM, por el apoyo en la irradiación de las muestras.

Al QFB. Alejandro Camacho Cruz de la Facultad de Química de la UNAM, por su apoyo en la realización de los ensayos antimicrobianos.

A todos mis compañeros del Laboratorio de Macromoléculas, especialmente a David Romero y Alfredo Contreras, que al convivir con ellos hacían que los días fueran menos pesados durante los experimentos fallidos o en las largas horas de espera del trabajo experimental.

A mis amigos;

Andrés Velasco, que sin sus ánimos y apoyo durante toda la carrera no hubiera podido llegar hasta donde estoy ahora, gracias por quedarte desde hace tanto, por ser maravilloso y haberme brindado tantos momentos especiales.

Luis Ortega, Arturo Rosas y Montse Hinojosa, por confiar en mí y en mis habilidades cuando ni yo lo hacía, por darme motivos para seguir, por estar en los momentos más difíciles escuchándome, aconsejándome y estando a mi lado en cada situación, espero algún día poder devolverles todo lo que han hecho por mí.

Alma Esteban, que estuvo conmigo durante los últimos semestres de la carrera siendo uno de mis soportes para no declinar y apoyándome incondicionalmente para superar los obstáculos juntas.

Andrea Garfias, porque después de tanto tiempo seguimos estando la una para la otra en cualquier situación, por las risas y los llantos, por ser tan buena conmigo.

Daniela Mijangos, por estar a lo largo de estos años a mi lado queriéndome y apoyándome a ser la mejor versión de mí, por creer en mí y motivarme cada día.

DEDICATORIA

A mis padres, Matías Tejada y Sonia Pedraza, por nunca dejarme sola, apoyarme, guiarme, aconsejarme y sobre todo quererme incondicionalmente, porque por ustedes soy todo lo que soy ahora.

A mi hermano Alejandro Tejada, porque a pesar de todo siempre ha estado para mí, aconsejándome y viendo por mi bienestar, por las risas y las pláticas.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Capítulo 1: Marco Teórico.....	3
1 Polímeros	3
1.1 Clasificación.....	3
1.1.1 Origen	3
1.1.2 Morfología.....	3
1.1.3 Composición	4
1.1.4 Cristalinidad	6
1.1.5 Tacticidad	7
1.2 Tipos de síntesis.....	8
1.2.1 Polimerización por condensación	8
1.2.2 Polimerización de adición	8
1.3 Polímeros inteligentes o estímulo sensibles.....	9
1.4 Biomateriales poliméricos	10
1.4.1 Silicona (SR).....	11
1.4.2 Poli(ácido acrílico) – (pAAc).....	12
1.4.3 Poli(<i>N</i> -isopropilacrilamida) – (pNIPAAm).....	13
1.5 Radiación.....	14
1.5.1 Tipos de radiación	15
1.5.2 Fuentes radioactivas	15
1.5.3 Cobalto-60 y su decaimiento.....	16
1.6 Modificación de materiales poliméricos por radiación.....	17
1.6.1 Técnicas de injerto.....	18
1.6.2 Método químico.....	19
1.6.3 Método físico.....	20
1.7 Técnicas de caracterización.....	21
1.7.1 Espectroscopía infrarroja.....	22
1.7.2 Análisis Termogravimétrico (TGA)	23
1.7.3 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	23
1.7.4 Espectroscopia UV-Vis.....	24
1.8 Sistemas de Liberación de Fármacos (DDS)	25

1.8.1	Modelos matemáticos de la liberación de fármacos	26
1.9	Carga y liberación de fármacos	28
1.9.1	Fármacos	29
1.10	Pruebas antimicrobianas	31
1.10.1	Difusión de disco o Kirby-Bauer	31
Capítulo 2:	Objetivos.....	33
2	Objetivo general.....	33
2.1	Objetivos particulares	33
Capítulo 3:	Metodología experimental	34
3	Materiales y reactivos.....	34
3.1	Equipos.....	34
3.2	Películas de silicona	34
3.3	Purificación de monómeros	35
3.4	Purificación AIBN.....	36
3.5	Modificación de las películas de silicona	36
3.6	Caracterizaciones	38
3.7	Carga de fármacos en las películas de silicona injertada	39
3.8	Liberación de fármacos	40
3.9	Pruebas antimicrobianas	40
Capítulo 4:	Resultados y Análisis	43
4	Modificación de las películas de silicona con injerto binario de NIPAAm y AAc	43
4.1.1	Síntesis de SR-g-(NIPAAm/AAc) por método químico.....	44
4.1.2	Síntesis de SR-g-(NIPAAm/AAc) por radiación	45
4.2	Caracterizaciones	45
4.2.1	Espectroscopía Infrarroja (FTIR-ATR).....	45
4.2.2	Análisis termogravimétrico (TGA).....	48
4.2.3	Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	50
4.3	Carga de fármacos en las películas de silicona modificadas	51
4.4	Liberación de fármacos.....	56
4.5	Ensayos de Difusión de Disco o Kirby-Bauer.....	64
Capítulo 5:	Conclusiones.....	68
Referencias	70

Introducción

Las infecciones nosocomiales son un padecimiento que puede ser local o general y son desarrolladas debido a una respuesta adversa a agentes infecciosos o toxinas que no se encontraban presentes al momento del ingreso hospitalario. Estas infecciones aumentan significativamente la mortalidad, prolongan la estancia hospitalaria y elevan los costos de atención, afectando principalmente a pacientes quirúrgicos de alto riesgo: recién nacidos, inmunocomprometidos y quienes requieren de cuidados intensivos. Pueden afectar diversas áreas del cuerpo, como el tracto respiratorio y el urinario, cateterizaciones intravasculares, así como heridas quirúrgicas (Dolores et al., 2011).

En el campo biomédico, el avance en polímeros inteligentes en matrices biocompatibles ha permitido su aplicación en diversos campos, especialmente en los sistemas de liberación de fármacos, los cuales presentan propiedades especiales para mejorar su funcionalidad, y que les permiten adaptarse al entorno biológico en el que se encuentran. Su objetivo es administrar la cantidad óptima del principio activo, en el momento y lugar adecuado, para mantener niveles terapéuticos constantes, reduciendo efectos secundarios, disminuyendo la dosis del fármaco, simplificando la administración, optimizando la seguridad y eficacia en los tratamientos. Los diseños de estos sistemas deben superar las barreras asociadas con la vía de administración, lograr patrones óptimos de liberación y establecer interacciones con los tejidos biológicos, para mejorar el índice terapéutico.

Los polímeros que responden a estímulos del cuerpo humano han ganado mucha atención como las bases para desarrollar biomateriales avanzados, útiles en la liberación controlada de fármacos, diagnóstico y tratamiento del cáncer, ingeniería de tejidos, sistemas inyectables, sensores y dispositivos de bioseparación (Aflori, 2018).

La modificación de polímeros mediante injertos utilizando iniciadores químicos y radiación gamma, ha sido ampliamente aplicada para generar nuevos materiales con propiedades químicas específicas y excelentes propiedades mecánicas (Pino-

Ramos et al., 2016). Ambos métodos generan radicales libres en la matriz polimérica, facilitando la inserción de los monómeros.

En el caso de la radiación gamma, actúa directamente sobre la matriz para generar los radicales libres, permitiendo la adición controlada de monómeros sin la necesidad de agentes externos. Por otro lado, los iniciadores químicos se descomponen bajo ciertas condiciones, generando los radicales libres capaces de iniciar las reacciones de injerto en la matriz polimérica.

La silicona (SR) ha sido usada como biomaterial desde 1940, por sus buenas propiedades mecánicas, aislantes, químicas, térmicas y de resistencia, así como su biocompatibilidad, permitiendo su uso a través de los años para adaptarse a diferentes aplicaciones. Mientras que la *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm) y el ácido acrílico (AAc) son altamente reactivos en su forma monomérica, pero en su forma polimérica son biocompatibles y presentan respuesta ante cambios de temperatura y pH, respectivamente. Las propiedades de estos materiales han permitido que sean empleados en diversas aplicaciones biomédicas (Ratner et al., 2013).

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de películas de silicona injertadas con NIPAAm y AAc bajo condiciones previamente reportadas, utilizando dos métodos: radiación gamma y el iniciador químico AIBN (azobisisobutironitrilo) (Esquivel-Lozano et al., 2024). Se buscó comparar la eficacia de los injertos a través de ambos métodos para la mejora de las propiedades de las películas de silicona durante la carga y liberación de los antibióticos: ciprofloxacino, norfloxacino y vancomicina. Además, se realizaron pruebas de Kirby-Bauer (difusión de disco) utilizando cepas de referencia de *Staphylococcus aureus* ATCC™ 25923 (grampositivo) y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC™ 27853 (gramnegativo), recomendadas por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), para medir los halos de inhibición formados por la silicona modificada a las concentraciones aplicadas, afectando la viabilidad de estos microorganismos.

Capítulo 1: Marco Teórico

1 Polímeros

La palabra polímero proviene del griego: πολυς [polys] "muchos" y μέρος [meros] "partes" o "unidades", que hace referencia a la formación de macromoléculas, es decir, estructuras de alto peso molecular, compuestas por la repetición de unidades más simples llamadas monómeros, que presentan un bajo peso molecular. Estos se enlazan covalentemente entre sí mediante el proceso de polimerización, formando cadenas largas en donde se puede involucrar a uno o varios tipos de monómeros que pueden adoptar diferentes conformaciones (Meira & Gugliotta, 2019; Stevens, 1999).

1.1 Clasificación

1.1.1 Origen

Natural: Son aquellos que se encuentran de manera natural, producidos por organismos vivos como animales, plantas y microorganismos, son considerados esenciales para la vida ya que son parte fundamental de las estructuras biológicas. Por ejemplo, las proteínas como la queratina y el colágeno son fundamentales para los tejidos animales; los ácidos nucleicos como el ADN y el ARN que almacenan información genética; y la celulosa que forma parte de la pared celular de las plantas.

Sintético: Son aquellos producidos de manera artificial a través de procesos químicos, específicamente, por reacciones de polimerización. El desarrollo de estos polímeros ha impulsado la industria de los materiales, brindándoles nuevas propiedades específicas que no se encuentran en los polímeros naturales. Algunos ejemplos incluyen el polietileno (PE) que se emplea para la fabricación de envases plásticos, el nylon, utilizado ampliamente en la industria textil, el poliuretano (PU) que se emplea en la producción de espumas, entre otros (Saldivar-Guerra & Vivaldo-Lima, 2013).

1.1.2 Morfología

Además de existir como estructuras lineales simples, los polímeros pueden presentar estructuras más complejas. La morfología de los polímeros puede clasificarse de diferentes maneras debido a diferencias en su conformación

estructural de la cadena principal o de las laterales. Como se puede observar en la Figura 1.

- Lineal: Es la conformación más simple, no presenta cadenas laterales y solo hace referencia cadenas rectas, aunque estas pueden estar enrolladas o superpuestas sobre sí mismas, presentan un alto grado de flexibilidad.
- Ramificados: Presentan grupos voluminosos o cadenas cortas laterales adheridas a la cadena principal, debido a esto la movilidad de la cadena principal es limitada, afecta su densidad, son menos flexibles, pero presentan una temperatura de fusión mayor.
- Entrecruzado: Cuando las cadenas colaterales tienen la posibilidad de enlazarse covalentemente a otras cadenas vecinas se forman redes tridimensionales, pueden presentar una variedad de apariencias que depende de la longitud y regularidad de los espacios presentes entre sus cadenas laterales, esta composición confiere una alta resistencia térmica, pero limita su capacidad de deformación.

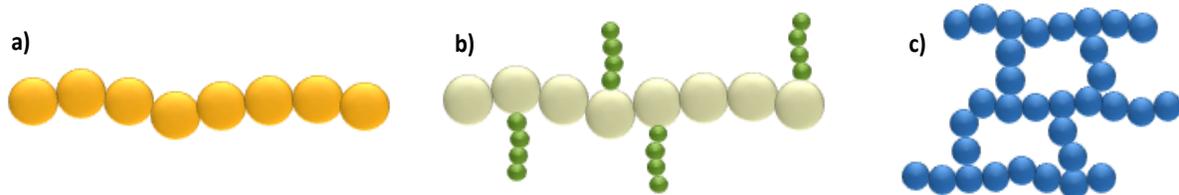


Figura 1. Clasificación morfológica de los polímeros: a) Lineales, b) Ramificados, c) Entrecruzados

1.1.3 Composición

Pueden clasificarse en diferentes categorías según su composición química, esto influye directamente en las propiedades que presenta cada polímero.

Cuando las unidades que se repiten a lo largo de toda la cadena polimérica son iguales entre sí, es decir, que están formadas por un solo tipo de monómero, se le considera un homopolímero, estos polímeros son simples en su estructura y sus propiedades dependen principalmente del monómero base.

Su estructura es simple, se encuentra representado por $[M]_n$ donde M es la unidad repetida y n es el número de unidades repetidas o el grado de polimerización (Figura 2).

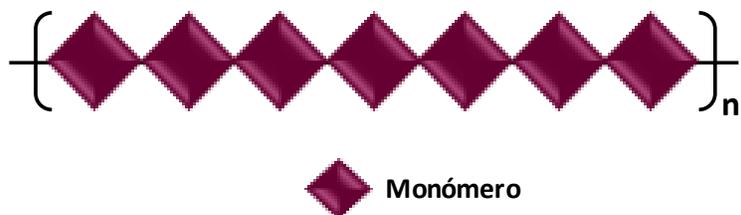


Figura 2. Representación de una cadena polimérica de homopolímero

Hay otros polímeros en los que se encuentran involucrados dos o más tipos de monómeros, estos son considerados copolímeros. Las diferentes variaciones de monómeros que pueden presentarse otorgan a los copolímeros propiedades mucho más complejas, a menudo presentan una sinergia entre sí (Lopez-Serrano et al., 2015).

Dentro de los copolímeros, pueden clasificarse en varios tipos dependiendo de cómo se distribuyen los monómeros a lo largo de la cadena (Figura 3), entre las cuales tenemos:

- Copolímeros aleatorios o al azar: Son en los que los monómeros están situados sin ningún orden a lo largo de la cadena.
- Copolímeros alternados: Son los que se presentan alternados de una forma definida en la cadena.
- Copolímeros en bloque: La cadena está constituida por monómeros agrupados en bloques largos a lo largo de ésta.
- Copolímeros de injerto: Se encuentra una matriz polimérica preformada, la cual presenta cadenas secundarias insertadas de otro polímero diferente.

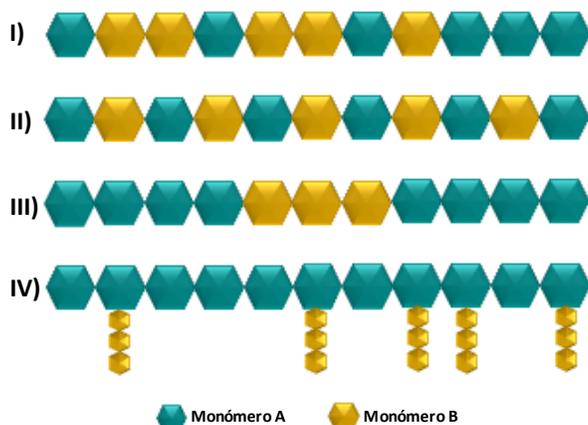


Figura 3. Clasificación de copolímeros dependiendo de las posiciones de los diferentes monómeros en la cadena: I) Aleatorios, II) Alternados, III) Bloque y IV) De injerto

Un copolímero de injerto se forma cuando las cadenas de un polímero, derivadas de un monómero, se injertan en una matriz polimérica preformada. Las propiedades de estos copolímeros pueden conservarse en función a los monómeros utilizados, así como de sus interacciones con el disolvente y la matriz polimérica.

Para lograr la síntesis de un copolímero de injerto, es necesario la formación de un centro reactivo en la matriz polimérica en presencia de un monómero que pueda polimerizarse, la mayoría de los métodos de síntesis de copolímeros de injerto involucran a la polimerización por radicales libres (Ortiz et al., 2015).

1.1.4 Cristalinidad

Es una propiedad relacionada con el orden molecular en los polímeros. Un material es cristalino cuando sus moléculas están organizadas de forma ordenada; en cambio, es amorfo cuando no presentan este orden.

- Estado amorfo: Se caracteriza por la ausencia de un orden definido tanto en el plano axial como en el ecuatorial, su estructura exacta no está definida.
- Estado cristalino: Es un estado bifásico donde coexisten una fase cristalina y una fase amorfa. La fase cristalina está formada por zonas ordenadas que se encuentran inmersas en una matriz amorfa.

Aunque algunos polímeros presentan una estructura molecular que sugiere una cristalización completa, esto no ocurre en la práctica, debido al tamaño de las moléculas. Por esta razón, los polímeros que pueden cristalizar se denominan polímeros semicristalinos, ya que combinan regiones cristalinas y amorfas (López-Carrasquero, 2004).

Dos factores principales influyen en la formación de estructuras cristalinas o amorfas en los polímeros:

1. Regularidad de la estructura molecular: Una disposición uniforme de las moléculas permite la formación de una red cristalina. Además, la polaridad también favorece el ordenamiento entre las cadenas.

2. Procesamiento: Las condiciones del tipo de síntesis pueden regularse para favorecer la cristalización del polímero.

1.1.5 Tacticidad

Describe la posición relativa de los grupos sustituyentes a lo largo de la cadena principal de un polímero (Figura 4), generando tres configuraciones:

- Isotáctica: Todos los grupos sustituyentes están en el mismo plano de la cadena.
- Sindiotáctica: Los grupos sustituyentes se alternan de manera regular entre ambos lados del plano.
- Atáctica: Los grupos sustituyentes se distribuyen de forma aleatoria a lo largo de los planos de la cadena.

La tacticidad influye directamente en las propiedades físicas de los polímeros, especialmente en la cristalinidad, que requiere de un arreglo estructural regular. Los polímeros isotácticos y sindiotácticos, al ser más ordenados y cristalinos, presentan mayor resistencia mecánica, densidad, temperatura de fusión y resistencia a los disolventes. En contraste, los polímeros atácticos son amorfos y poseen menor cristalinidad (Lopez-Serrano et al., 2015).

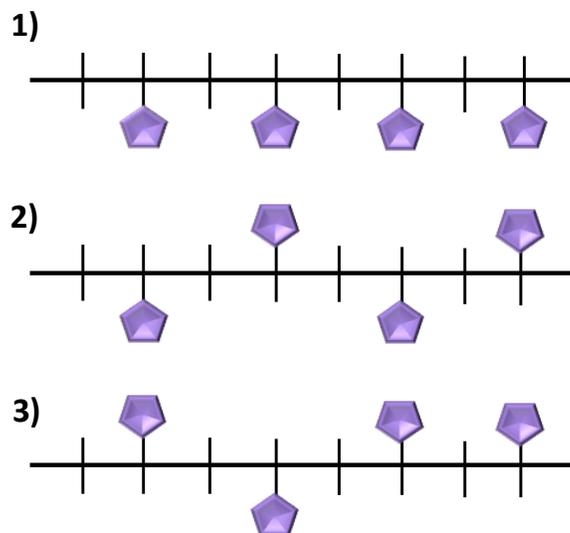


Figura 4. Representación de la clasificación de los polímeros por su tacticidad: 1) Isotáctica, 2) Sindiotáctica y 3) Atáctica

1.2 Tipos de síntesis

La síntesis de polímeros ocurre cuando los monómeros se transforman en polímeros a través de reacciones químicas controladas, existen diferentes métodos para su síntesis, pero se divide en dos grandes categorías basadas en los distintos mecanismos de reacción: polimerización por condensación (crecimiento en etapas) y polimerización por adición (crecimiento en cadena), dentro de esta se presenta la aniónica, catiónica y por radicales libres. La selección del método de síntesis depende del tipo de monómero utilizado, las propiedades deseadas del polímero final y la naturaleza de los enlaces que se deben formar.

1.2.1 Polimerización por condensación

Este tipo de polimerización implica la reacción de monómeros con grupos funcionales reactivos, usualmente de distinta naturaleza en donde se libera una molécula pequeña como subproducto, se caracteriza porque cada paso o etapa ocurre de manera independiente. El crecimiento a través de este método ocurre de manera gradual y controlada, ya que los monómeros reaccionan entre sí, formando oligómeros, que luego se vuelven a unir entre sí, para formar cadenas poliméricas de mayor longitud (Billmeyer, 1984; Rodriguez et al., 2015).

1.2.2 Polimerización de adición

Este mecanismo consta de tres etapas: iniciación, propagación y terminación, implica a monómeros que presentan enlaces múltiples con reactividad similar para formar las cadenas sin perder átomos ni formar moléculas pequeñas como subproductos, todo esto a partir de un sitio reactivo para hacer crecer la cadena, los cuales pueden ser un catión, un anión o un radical que se adicionará a una molécula de monómero reaccionando con el doble enlace, este proceso se repite hasta que el crecimiento termina, este tipo de polimerización depende del monómero que se utilizara. Se desarrolla mediante la adición continua de monómero a una cadena que contiene un extremo activado, cada paso depende del anterior (López-Carrasquero, 2004; Saldivar-Guerra & Vivaldo-Lima, 2013).

1.2.2.1 Polimerización por radicales

Los monómeros que contienen dobles enlaces pueden polimerizar en presencia de peróxidos en condiciones en las que pueden generar radicales libres.

La polimerización implica la adición de radicales libres al doble enlace del monómero, en la etapa de iniciación se crea el radical libre y normalmente tiene lugar en dos pasos, el primero es la formación del radical libre a partir del iniciador y el segundo es la adición de uno de estos radicales a una molécula del monómero, en la etapa de propagación se añaden moléculas del monómero al monómero radical que se formó en la etapa de iniciación y la cadena va creciendo de manera rápida. Finalmente, en la etapa de terminación, finaliza el crecimiento de la cadena que puede verse a través de dos procesos, en donde hay acoplamiento de dos cadenas crecientes que forman una sola, por otro lado, un átomo de hidrogeno puede ser abstraído por una cadena creciente por otra en una reacción conocida como desproporción, formando dos tipos de moléculas dando como resultado dos moléculas iniciadoras.

1.2.2.2 Polimerización iónica

Polimerización catiónica: El proceso es iniciado por ácidos protónicos, en donde se prefiere utilizar ácidos de Lewis que requieren un cocatalizador como donador de electrones, mientras que el proceso de propagación ocurre cuando el par iónico iniciador (carbocatión y contraión) crece por incorporación del monómero. En este proceso, puede sufrir dos reacciones de terminación, la expulsión de un protón que genera un alqueno o la combinación con su contraión.

Polimerización aniónica: Es iniciada con bases (NaOH, KOH, KNH₂) o por compuestos organometálicos, estas reacciones se presentan en condiciones en las cuales no hay reacciones de terminación y durante la propagación se consume en su totalidad del monómero quedando aniones terminales activos, aun después de consumirse el monómero.

1.3 Polímeros inteligentes o estímulo sensibles

Son materiales capaces de modificar sus propiedades físicas o químicas en respuesta a factores externos como cambios en la temperatura, el pH, la luz, la

presión, o la exposición a campos eléctricos y magnéticos. Esta capacidad de adaptarse de manera controlada al entorno los hace útiles en diversas áreas como la biomedicina y la ingeniería.

Una de sus características es que pueden interactuar química o físicamente con diversas moléculas bioactivas, entre las cuales están: proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, fármacos, ligandos, agentes sintéticos, entre otros, formando una familia diversa de biomateriales. Estas combinaciones permiten que respondan no solo a estímulos físicos o químicos, sino también a señales biológicas, lo que es clave para la medicina personalizada y la liberación controlada de medicamentos (Alger, 2017; Hoffman & Stayton, 2020).

Los estímulos que activan la respuesta de estos polímeros se dividen en dos categorías de importancia fisiológica:

1. Estímulos externos; cuya duración e intensidad pueden ser controladas en el espacio y tiempo: temperatura, luz, campo magnético o eléctrico, ultrasonido.
2. Estímulos internos; que dependen del estado fisiológico y no pueden ser controlados desde el exterior: pH, procesos redox, enzimas y otros factores que regulan la liberación de fármacos o la recuperación de funciones corporales (Aflori, 2018).

1.4 Biomateriales poliméricos

Se definen como una sustancia (diferente a un medicamento) o conjunto de sustancias sintéticas o naturales, son materiales cuya principal característica es que son biocompatibles, lo que les permite ser usados por un periodo de tiempo como parte de sistemas biológicos sin provocar reacciones adversas. Estos materiales pueden ser naturales o sintéticos y presentan versatilidad para su aplicación en la biomedicina, ya que pueden reemplazar, reforzar o cumplir funciones específicas en el cuerpo humano para fines terapéuticos o de diagnóstico en un tejido o una función del cuerpo.

Las propiedades mecánicas son un aspecto crítico en el diseño de biomateriales, ya que estas determinarán su utilidad en aplicaciones como lentes de contacto,

vehículos farmacéuticos, materiales odontológicos, sustratos para ingeniería de tejidos, entre otros, ya que estas se pueden modular factores para obtener las diferentes características.

Los médicos, investigadores y bioingenieros utilizan estas propiedades en una variedad de aplicaciones que incluyen implantes médicos, métodos para promover la curación de tejidos humanos, biosensores y sistemas de entrega de fármacos. (National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, 2017; Osorio-Delgado et al., 2017).

1.4.1 Silicona (SR)

La silicona, específicamente el polidimetilsiloxano (PDMS) es un polímero de siloxano que generalmente se presenta en cadenas lineales, en donde los grupos metilo de su estructura pueden ser sustituidos por otros grupos orgánicos, otorgándole propiedades diferentes su estructura se presenta en la Figura 5. Los polímeros de silicona resultantes derivados de estas modificaciones pueden variar según su composición y el procedimiento de síntesis o fabricación, lo que ha dado lugar a la obtención de una amplia gama de materiales conocidos como siliconas.

Estos polímeros destacan por su excelente biocompatibilidad, lo que ha permitido emplearlos para desarrollar y fabricar una amplia gama de productos biomédicos en diversas especialidades médicas (Edell et al., 1996; Henstock et al., 2015). La silicona es inerte y no tóxica, lo que la hace segura para su uso en el cuerpo. Además, su alta elasticidad y flexibilidad, permite que el material se deforme sin romperse y que regrese a su estado original, haciéndola ideal para una amplia variedad de dispositivos. Su estabilidad térmica permite que mantenga sus propiedades en un amplio intervalo de temperaturas y su naturaleza hidrofóbica puede ajustarse para volverse más hidrofílica, además de presentar propiedades antiadherentes (Quinn & Courtney, 1988; Xu et al., 2005).

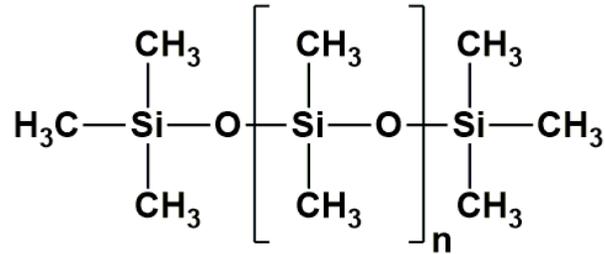


Figura 5. Estructura polimérica de la silicona

La modificación de películas de la silicona mediante radiación gamma es un método efectivo para generar mejoras en las propiedades del material, ya que su estructura es susceptible a ser alterada por radiación gamma, permitiendo generar injertos o entrecruzamientos, dependiendo de cómo se trabaje a la muestra. Cuando la matriz polimérica se somete a este tipo de radiación ionizante en presencia de aire, se generan radicales que van a reaccionar con el oxígeno presente, lo que conduce a la formación de peróxidos a lo largo de la matriz de silicona (Alvarez-Lorenzo et al., 2010; Esquivel-Lozano et al., 2024).

1.4.2 Poli(ácido acrílico) – (pAAc)

También conocido como ácido poliacrílico es un polímero aniónico derivado del ácido acrílico, que presenta grupos carboxilo (-COOH) en su estructura (Figura 6). Este polímero es relevante en diversas aplicaciones, especialmente en el campo de la medicina, ya que su biocompatibilidad lo hace adecuado para aplicaciones en contacto con el cuerpo humano para dispositivos médicos, matrices de ingeniería de tejidos y sistemas de liberación de fármacos (Faturechi et al., 2015).

Es uno de los polímeros más populares que se ha injertado en diferentes matrices poliméricas y puede ser copolimerizado para modificar sus propiedades y mejorar su desempeño, un ejemplo es el uso de este polímero en combinación con quitosano para ser injertados en catéteres de poliuretano (PU) para el desarrollo de recubrimientos antibacterianos (Lee et al., 2013).

Uno de los métodos utilizados en sistemas de liberación de fármacos es el sistema transmucosal (TMD), que se aplica sobre una membrana mucosa para lograr un efecto local o sistémico prolongado. Muchos de estos sistemas utilizan polímeros mucoadhesivos como vehículo de fármacos, entre los que se encuentran el ácido

poliacrílico, presentando limitaciones debido a su alta solubilidad en algunas zonas del cuerpo (Nho et al., 2014).

Una de las propiedades distintivas de este polímero es su sensibilidad a los cambios de pH. En condiciones ácidas, los grupos carboxilo están protonados provocando que colapse la estructura del polímero. A medida que el pH aumenta, los grupos carboxilo se desprotonan, generando repulsión entre las cargas negativas del polímero y provocan su expansión, lo que aumenta su solubilidad y capacidad de absorción de agua. Además, es altamente hidrofílico, lo que lo hace ideal para su uso en productos que requieren alta capacidad de absorción de agua, como apósitos médicos.

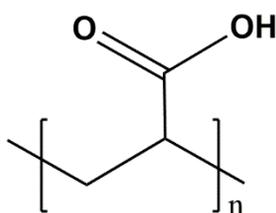


Figura 6. Estructura del poli(ácido) acrílico

1.4.3 Poli(*N*-isopropilacrilamida) – (pNIPAAm)

Se ha convertido en uno de los polímeros inteligentes más conocidos y ampliamente utilizado, es derivado de la *N*-isopropilacrilamida y se caracteriza por los grupos amida e isopropilo en su estructura (Figura 7). Es considerado biocompatible y no tóxico, lo que le permite ser usado en aplicaciones biomédicas, su propiedad más destacada es su sensibilidad a la temperatura.

En medios acuosos, presenta una Lower Critical Solution Temperature o temperatura crítica de disolución inferior (LCST) de aproximadamente 32 °C, lo que provoca un cambio reversible en su solubilidad. Por debajo de esta temperatura, el pNIPAAm es hidrofílico y soluble, adoptando una estructura expandida donde los enlaces de hidrógeno entre los grupos amida y las moléculas de agua predominan, lo que le permite absorber agua y formar un gel. Por encima de la LCST, el polímero se vuelve hidrofóbico e insoluble, colapsando su estructura a un estado deshidratado debido a la predominancia de las interacciones hidrofóbicas entre los

grupos isopropilo; este cambio es completamente reversible al modificar la temperatura por debajo o por encima del valor de LCST (Lanzalaco & Armelin, 2017).

Esta capacidad de transición de fase entre estados hidrofílico e hidrofóbico según la temperatura lo convierte en un excelente candidato para aplicaciones biomédicas, como sistemas de liberación controlada de fármacos, donde se puede diseñar para liberar fármacos cuando la temperatura corporal cambia, como en áreas inflamadas o afectadas por tumores. También se utiliza en sistemas de autorreparación, memoria de forma, cultivos celulares, membranas, sensores y sistemas de ingeniería de tejidos (Nagase et al., 2018; Tang et al., 2021).

Además, a través de la copolimerización con otros polímeros es posible ajustar su LCST, su afinidad química o sus propiedades mecánicas, logrando sistemas que respondan a múltiples estímulos de manera precisa, la combinación de estas características ha despertado un gran interés en el campo de los materiales inteligentes. Un ejemplo en las variables de sus posibles usos es su copolimerización con alginato de calcio en perlas de hidrogel para la liberación de fármacos (Shi et al., 2006).

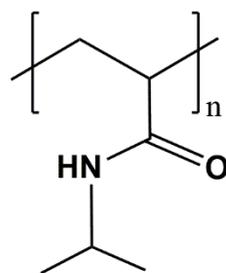


Figura 7. Estructura de la poli(N-isopropilacrilamida)

1.5 Radiación

Se define como la emisión o propagación de energía en forma de partículas u ondas a través del espacio o de un medio (Zheng et al., 2023). Esta energía puede transferirse a través de ondas electromagnéticas, como la luz, o partículas, como electrones o protones.

Las fuentes de radiación artificiales se utilizan ampliamente en la medicina, la industria y la investigación. Existen dos tipos de radiación: la radiación ionizante y la no ionizante (Kumar et al., 2019).

1.5.1 Tipos de radiación

No ionizante: Se refiere a la radiación situada en la parte del espectro electromagnético que carece de energía suficiente para causar ionización. Esto incluye campos eléctricos y magnéticos, ondas de radio, microondas y radiación óptica, que abarca la radiación infrarroja, visible y ultravioleta.

Ionizante: Este tipo de radiación es energía emitida por átomos que se desplaza como ondas electromagnéticas (rayos gamma o X) o partículas (neutrones, beta o alfa). Tiene la capacidad de eliminar electrones de los átomos, lo que implica que puede ionizarlos.

Las fuentes de radiación artificial se utilizan en diversas aplicaciones industriales y de investigación. Sin embargo, el uso médico de la radiación ionizante es actualmente la principal causa de exposición para las personas, como ocurre en la radiología diagnóstica, intervenciones guiadas por imágenes, medicina nuclear y radioterapia.

1.5.2 Fuentes radioactivas

La materia se considera radiactiva cuando los núcleos atómicos emiten partículas subnucleares o radiación electromagnética específica, que genera un intercambio simultáneo de energía.

Existen átomos que presentan inestabilidad debido a que su composición de protones y neutrones en el núcleo no es la adecuada siendo inestable para mantener unidas a las partículas. Estos átomos se conocen como átomos radiactivos y decaen cuando emiten energía en forma de radiación ionizante, como partículas alfa, partículas beta, rayos gamma y neutrones.

El decaimiento radioactivo puede clasificarse en diferentes tipos según las partículas u ondas emitidas por el núcleo para alcanzar la estabilidad. Las radiaciones emitidas por el núcleo atómico son de cuatro especies principales:

- Partículas α : Los núcleos emiten partículas pesadas con carga positiva para alcanzar la estabilidad, estas partículas no pueden penetrar la piel pero sí pueden causar daño superficial. Los elementos radioactivos que decaen por

le emisión de estas partículas, se convierte en otro elemento, su número atómico disminuye (desplazándose dos lugares hacia atrás en la tabla periódica).

- Partículas β : Se implica la emisión de electrones desde el núcleo, estas partículas son más penetrantes en comparación a las alfa, dependiendo su energía. Cuando estas partículas son emitidas por el núcleo incrementa en una unidad el número atómico, por lo que se convierte en el elemento situado un lugar posterior de la tabla periódica, pero manteniendo su masa.
- Rayos gamma (γ): Son radiaciones electromagnéticas emitidas por el núcleo, son similares a los rayos X y ondas de radio, pero con longitudes de onda menores y, por lo tanto, con mayor energía. Estos rayos tienen energías definidas, ya que se generan durante las transiciones entre niveles de energía del átomo. Cuando se emiten como un paquete de energía con valor constante durante el decaimiento se les conoce como fotones.
- Neutrones: Son partículas sin carga, relativamente grandes y forman parte fundamental del núcleo atómico. Al perder estas partículas, los núcleos no cambian su número atómico, sin embargo, su masa disminuye una unidad por cada neutrón emitido. La emisión de estas partículas se produce durante fisiones nucleares de metales pesados o reacciones nucleares específicas.

1.5.3 Cobalto-60 y su decaimiento

El decaimiento radiactivo es un proceso en el cual los núcleos atómicos inestables emiten partículas o radiación electromagnética, lo que resulta en la pérdida de masa o energía pura, y la transformación del núcleo en otro elemento o en el mismo, pero con un estado de energía diferente. Este proceso es espontáneo y aleatorio, sin que factores externos lo afecten.

El Cobalto-60 es un isotopo radioactivo del cobalto, se produce artificialmente por la irradiación del Cobalto-59 por bombardeo de neutrones, es emisor de radiación gamma y tiene un tiempo de vida media de aproximadamente 5.27 años.

En la Figura 8, se describe como su decaimiento ocurre mediante la emisión de una partícula beta, emitiendo un electrón de 0.314 MeV para transformándose en un

núcleo de Níquel-60 en un estado excitado, y para alcanzar la estabilidad emite dos rayos gamma con energías de 1.173 y 1.332 MeV hasta transformarse en Níquel-60 estable (Navarrete & Cabrera, 1993).

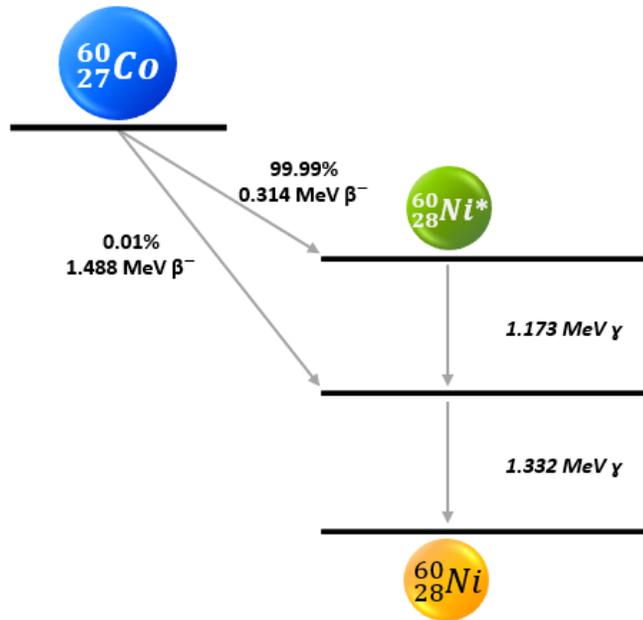


Figura 8. Decaimiento radioactivo del Cobalto-60

1.6 Modificación de materiales poliméricos por radiación

Durante décadas, la industria ha utilizado radiación ionizante de alta energía (rayos X, radiación gamma) y partículas aceleradas (electrones, protones, iones), para modificar las propiedades físicas y químicas de algunos materiales poliméricos. Estas radiaciones promueven la ionización y la excitación en el material, generando radicales libres que tienden a reaccionar con átomos cercanos, provocando el entrecruzamiento o la degradación de las cadenas poliméricas.

Una ventaja de la radiación es su capacidad de iniciar estas reacciones a cualquier temperatura, presión y fase (sólida, líquida o gaseosa), sin la necesidad de catalizadores, a diferencia de los métodos convencionales de entrecruzamiento.

Cuando un polímero se expone a radiación, pueden producirse dos efectos principales: entrecruzamiento (reticulación) y degradación, sin embargo, también se puede producir el efecto de injerto. Cualquiera de estos efectos puede ser favorecido en función de la estructura del polímero, la dosis de radiación (expresada

en Grays, donde $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$), la concentración y las condiciones de irradiación (atmósfera inerte/aire y temperatura) (Martínez Pardo et al., 2010).

El injerto por radiación es un proceso que utilizado para modificar tanto las propiedades generales como las superficiales de un material polimérico. Al exponer al polímero a radiación ionizante, se generan intermediarios altamente reactivos: radicales libres, iones y moléculas excitadas, que inducen a cambios fundamentales en la estructura química, lo que resulta en una alteración para las propiedades del polímero. La magnitud de estas transformaciones depende de la naturaleza del polímero y de las condiciones de irradiación antes, durante y después del tratamiento (Meléndez-Ortiz et al., 2009).

1.6.1 Técnicas de injerto

Los copolímeros injertados están compuestos por una cadena principal a la que se unen una o más cadenas laterales mediante enlaces covalentes, estos materiales presentan propiedades distintas a las de los polímeros originales, permitiendo obtener nuevos materiales a partir de los ya existentes. Los parámetros que controlan las propiedades del injerto son el porcentaje de injerto, la longitud de las cadenas y su composición química.

Los copolímeros injertados pueden obtenerse mediante dos mecanismos principales: *grafting to* y *grafting from*.

- *Grafting to*: En este proceso un polímero se enlaza a otro polímero (ambos preformados) a través de enlaces covalentes. Sin embargo, el porcentaje de injerto obtenido suele ser bajo debido a los impedimentos estéricos.
- *Grafting from*: Se añaden monómeros que requieren previamente la formación de sitios activos mediante métodos químicos o físicos para que se lleve a cabo la reacción de polimerización y vayan creciendo las cadenas, permite obtener porcentajes de injerto más altos.

Existen varias técnicas para realizar injertos poliméricos, como métodos químicos, radiación, fotoquímicos, inducidos por plasma y enzimáticos. De todas las técnicas,

el tratamiento por radiación se destaca por su simplicidad, ya que no requiere catalizadores ni aditivos para iniciar la reacción (Pino-Ramos et al., 2016).

1.6.2 Método químico

El injerto a través del método químico ocurre a través de un mecanismo de radicales libres o un mecanismo iónico, en este método se emplea a un iniciador, que tiene un propósito muy importante ya que determina toda la reacción de polimerización para el injerto.

Los radicales libres generados en dicho mecanismo, son generados por los iniciadores y son transferidos a la matriz polimérica para que reaccionen con el monómero y así obtener el copolímero de injerto.

1.6.2.1 Iniciadores químicos

Son compuestos que descomponen o reaccionan bajo ciertas condiciones, produciendo radicales libres que inician una cadena de reacciones. Estos radicales son altamente reactivos y esenciales para la polimerización radicalaria.

Algunos ejemplos de iniciadores más empleados son peróxido de benzoilo (BPO), azoisobutironitrilo (AIBN), persulfatos, iones metálicos tales como Ce^{4+} , Mn^{3+} , entre otros (Ortiz et al., 2015).

En este trabajo se ha empleado AIBN para el injerto a través del método químico, por lo que a continuación se detallarán sus características.

➤ Azoisobutironitrilo (AIBN)

También conocido como 2,2'-azobisisobutironitrilo, 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) o AIBN, es un compuesto orgánico de fórmula molecular $C_8H_{12}N_4$, se describe como un polvo cristalino blanco que es soluble en disolventes orgánicos, pero no en agua. Tiene un punto de fusión de 104-106 °C y una densidad de 1.02-1.03 g/mL, debe mantenerse alejado del calor, fuentes de ignición, humedad y luz solar directa. Este compuesto se ha vuelto bastante esencial en varias industrias, como la producción de polímeros, productos farmacéuticos y cosméticos.

La reactividad del grupo azo de este compuesto hace que su principal aplicación sea como iniciador radicalario, esta descomposición (Figura 9) se inicia por calor,

formando una molécula de nitrógeno y dos radicales 2-ciano-propil, es mejor manejar este compuesto a temperaturas bajas, ya que su descomposición térmica es favorecida a los 60°C, pero inicia a partir de los 45°C (Malow et al., 2015).

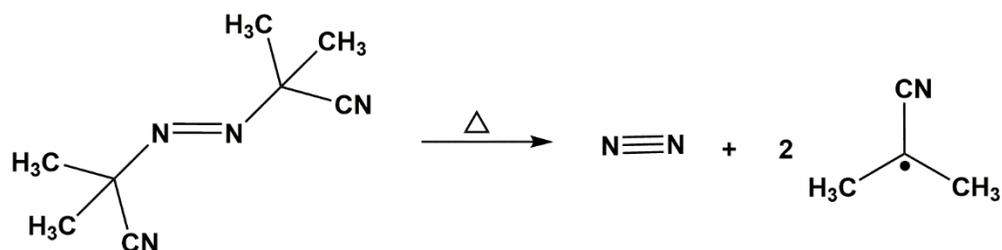


Figura 9. Descomposición térmica del AIBN

1.6.3 Método físico

Algunos materiales poliméricos son altamente sensibles a la radiación, es por esto, que la copolimerización mediante rayos gamma resulta un método para modificar matrices poliméricas de interés biomédico, ya que permite funcionalizar las superficies de polímeros con diferentes grupos funcionales e injertar nuevas cadenas de polímero sobre los materiales existentes con el objetivo de alterar sus propiedades a través de esta exposición. Generalmente, la polimerización mediante radiación gamma procede mediante el mecanismo por radicales libres, sin iniciadores químicos (Ortiz et al., 2015).

La copolimerización por injerto inducida por radiación se basa en la exposición del material que se desea modificar a la energía proveniente de la radiación, esta produce radicales libres altamente reactivos, que desencadenan reacciones secundarias con las moléculas presentes en el medio. Estos radicales reaccionan fácilmente con monómeros adecuados, formando enlaces covalentes y promoviendo el crecimiento de cadenas macromoleculares, todo esto sin el uso de iniciadores químicos. Este método es aplicable a muchas combinaciones de polímero/monómero y, a diferencia de los injertos iniciados químicamente, no hay contaminación por iniciadores. Existen diversas metodologías para realizar este procedimiento, entre las cuales están:

- Método simultáneo o directo: Es el método más simple, ya que tanto el polímero, el monómero y disolvente, ya sea que estén en fase gaseosa o

líquida, se exponen a radiación ionizante simultáneamente, esto permite la formación de sitios activos en la matriz polimérica y en el monómero. La dosis e intensidad de dosis son parámetros muy importantes en este método, una desventaja de este método es que se puede generar gran cantidad de homopolímero.

- Método de pre-irradiación oxidativa: Consiste en la irradiación de muestras en presencia de aire para formar hidroperóxidos y peróxidos, los cuales posteriormente con calentamiento forman radicales libres que comienzan el proceso de injerto, aunque puede existir una posible degradación del polímero. Tanto los peróxidos como los hidroperóxidos se rompen homolíticamente, quedando disponibles para reaccionar con el monómero. Algunas de las desventajas de este método son la necesidad de temperaturas elevadas respecto a la temperatura ambiente y los tiempos de reacción prolongados, que pueden desencadenar la homopolimerización.
- Método de pre-irradiación: La matriz polimérica es irradiada en ausencia de aire o en atmósfera de un gas inerte, cuando la radiación alcanza la muestra, las moléculas se ionizan y se forman sitios activos. Después de ser irradiada, se pone en contacto con el monómero en fase gaseosa o líquida, a temperaturas elevadas. Las desventajas de este método se deben a la corta vida útil de los radicales generados, la necesidad de atmósfera inerte, por lo tanto, se genera un bajo porcentaje de injerto.

En todos los casos, la velocidad y la eficiencia de la iniciación dependen del tipo de radiación, la tasa de dosis y la sensibilidad a la radiación del material involucrado. El grado de injerto en el copolímero puede ajustarse seleccionando los parámetros de irradiación y reacción (Meléndez-Ortiz et al., 2009; Pino-Ramos et al., 2016).

1.7 Técnicas de caracterización

Las técnicas de caracterización son métodos analíticos empleados para analizar materiales poliméricos, se dividen en dos enfoques principales: la estructura de cadena y su estado de agregación.

1.7.1 Espectroscopía infrarroja

Estudia las interacciones entre las moléculas y la luz infrarroja (IR). Cuando una muestra es irradiada con luz IR, ciertas longitudes de onda son absorbidas, provocando transiciones de energía vibracional y rotacional. Cada estructura molecular presenta diferencias energéticas únicas que se relacionan con longitudes de onda específicas del infrarrojo, lo hace a esta técnica muy útil para el análisis de estructuras moleculares.

El espectro IR se obtiene al graficar la transmitancia o absorbancia en función del número de onda, esta técnica abarca un amplio intervalo espectral que incluye las regiones cercana ($12800\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$), media ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) y lejana ($400\text{-}10\text{ cm}^{-1}$), la mayoría de los compuestos orgánicos e inorgánicos absorben en la región media del infrarrojo.

Espectroscopía IR por Transformada de Fourier: Se utiliza un interferómetro de Michelson que permite medir simultáneamente amplio intervalo de longitudes de onda. Genera una luz interferente que pasa por la muestra y llega al detector, a partir de esto se obtiene un interferograma al que luego se le aplica transformada de Fourier inversa para obtener el espectro IR. Entre sus principales ventajas destacan su rapidez, precisión y flexibilidad.

Resonancia Total Atenuada (ATR): Es uno de los accesorios más empleados en FTIR, la muestra se coloca sobre la superficie del cristal ATR y debido a que el índice de refracción del cristal es mayor que el de la muestra, se produce una reflexión total interna de la luz IR cuando el ángulo de incidencia está dentro del intervalo adecuado. Al mismo tiempo, la onda estacionaria en cada punto de reflexión pasa a través de la muestra y parte de la energía es absorbida por la muestra, resultando en una atenuación de la luz reflejada, este fenómeno se denomina ATR. El método FTIR-ATR no es destructivo y los resultados no varían con la profundidad de la muestra (Yang, 2018).

1.7.2 Análisis Termogravimétrico (TGA)

Este análisis examina principalmente cambios físicos, ya que permite medir la variación de la masa de una muestra en función de la temperatura mediante calentamiento controlado a través del tiempo.

En una curva típica del TGA, el eje horizontal representa la temperatura y el eje vertical representa el porcentaje de pérdida de peso. A medida que se calienta un polímero, se puede observar que la pérdida de masa ocurre en etapas distintas, pudiendo presentar uno o varios pasos de pérdida de masa. Las temperaturas inicial y final de pérdida de masa se correlacionan a los momentos en que la masa comienza a disminuir y cuando finaliza este proceso, el máximo de temperatura en la curva de la derivada termogravimétrica representa a la tasa máxima de pérdida de peso.

Un equipo de TGA consta de una balanza térmica, un controlador de temperatura y un sistema que recopila los datos, que operan siguiendo un programa de temperatura controlada donde la balanza térmica mide los cambios de masa conforme varía la temperatura.

Dado que las muestras poliméricas suelen presentar baja conductividad térmica, es recomendable que las muestras se encuentren en polvo fino o película para asegurar que la temperatura de la muestra aumente de manera uniforme. Generalmente basta con 2-5 mg de muestra, aunque en el caso de polímeros compuestos o mezclas se puede utilizar hasta 5-10 mg de muestra para evitar problemas de heterogeneidad.

Las principales aplicaciones del TGA para el análisis de materiales poliméricos incluyen la evaluación de la estabilidad térmica, el análisis de los componentes presentes en el material y el estudio de la cinética de descomposición térmica (Gaudichon & Astagneau, 2022).

1.7.3 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Se basa en la comparación entre el flujo de calor requerido para mantener una muestra y una referencia a la misma temperatura durante un ciclo controlado de

calentamiento o enfriamiento. El sistema suministra energía de manera variable a ambas celdas (generalmente entre 10 – 20 °C/min), registrando la diferencia en el flujo de calor entre ambas para mantenerlas a la misma temperatura. Sin embargo, las diferencias en las capacidades térmicas entre la muestra y la referencia generan respuestas distintas frente a los cambios de temperatura.

El resultado de este experimento es un gráfico del flujo de calor suministrado en función de la temperatura o el tiempo, en el que los picos endotérmicos, exotérmicos o los cambios en la línea base indican transiciones térmicas del polímero, como la transición vítrea (T_g), la cristalización en frío (T_c) o la temperatura de fusión (T_m), proporcionando información fundamental para la caracterización de materiales poliméricos (Ratner et al., 2013; Yang, 2018).

1.7.4 Espectroscopia UV-Vis

Estudia las interacciones entre muestras, generalmente compuestos orgánicos, y la luz ultravioleta (200-400 nm) y visible (400-800 nm). La energía de la luz se relaciona con las transiciones electrónicas que ocurren dentro de las moléculas.

Cuando una molécula absorbe un fotón, un electrón de su capa externa va desde su estado fundamental a un estado excitado. La capacidad de una molécula para absorber luz en diferentes longitudes de onda depende de su estructura química, lo que lleva a varias transiciones electrónicas. Esto permite identificar estructuras moleculares específicas a través de la longitud de onda e intensidad de absorción. Los grupos funcionales de las moléculas exhiben transiciones electrónicas específicas al absorber luz de distintas energías, resultando en absorbancias características en longitudes de onda específicas.

La ley de Lambert-Beer establece una relación cuantitativa entre la absorbancia de una solución y sus propiedades.

$$A = \epsilon b C$$

Donde; A: Absorbancia, ϵ : constante de absortividad molar, C: concentración de la especie y b: longitud que la luz atraviesa.

Esta ley indica que la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de la sustancia absorbente y a la longitud del camino que la luz recorre a través de la solución. Lo que conduce a que, si se conocen los valores de ϵ y b , es posible calcular la concentración de un compuesto en una muestra a partir de la absorbancia medida (Skoog et al., 2008).

1.8 Sistemas de Liberación de Fármacos (DDS)

Estos sistemas se pueden definir como un método o proceso que utiliza los principios de la química, la ingeniería y la biología para administrar compuestos farmacéuticos con altos efectos terapéuticos, considerando la diversidad de condiciones fisiológicas que se presenten en su entorno. Para que estos sistemas tengan éxito, es necesario conocer y basar su desarrollo hacia las condiciones fisiológicas de donde se planea emplear, con el fin de reducir la frecuencia de dosificación y aumentar la eficiencia del fármaco en el sitio requerido, minimizando sus efectos secundarios. La interacción entre las características fisiológicas y patológicas a nivel celular y del organismo, así como la relación entre las estructuras biológicas y de los materiales empleados son cruciales para el buen funcionamiento de los transportadores de fármacos, permitiéndole responder a estímulos internos del cuerpo, debido a la incorporación de unidades activas a sus estructuras que les permiten obtener propiedades fisicoquímicas específicas.

Otra forma de lograr la capacidad de respuesta a estímulos mediante las interacciones entre el fármaco y el transportador, ya sean enlaces químicos o interacciones físicas, cuando se debilitan o se rompen estas interacciones, el fármaco es liberado como respuesta a este fenómeno. Por otro lado, su eficiencia, particularmente en su especificidad, puede ser modulada por su hidrofobicidad o hidrofiliidad, tamaño, forma y carga superficial, influyendo directamente en su interacción con tejidos y biomoléculas. Al elegir materiales adecuados para los transportadores y ajustar su estructura y propiedades fisicoquímicas, se puede lograr una liberación y administración de fármacos bien controlada (Chen et al., 2019).

En general, para estos sistemas se busca que en los diseños se cumplan los siguientes objetivos:

1. Aprovechar alguna propiedad específica de la vía de administración para lograr un patrón de liberación óptimo.
2. Superar las barreras impuestas por la vía de administración para alcanzar un patrón de liberación que no se podría lograr con métodos convencionales.
3. Proporcionar interacciones específicas entre los sistemas de liberación y los tejidos biológicos (liberación dirigida, administración regional o localizada), para mejorar el índice terapéutico.

Los avances en los sistemas de liberación de fármacos han sido posibles gracias al uso de polímeros debido a que sus propiedades físicas y estructurales permiten adaptar tanto su diseño como su manipulación con el fin de obtener propiedades determinadas (Himmelstein, 1991).

El área farmacéutica presenta retos significativos en la implementación (diseño y desarrollo) de sistemas de liberación controlada, ya que mantener niveles constantes de concentración de un medicamento en tiempos largos durante un tratamiento para conseguir la cura de una enfermedad es vital. Además, los sistemas de liberación de fármacos basados en polímeros pueden mejorar la seguridad del fármaco, es decir, que sea administrado en las dosis del intervalo terapéutico adecuada, mejorar su eficacia y el acoplamiento del paciente al tratamiento, lo que puede ser beneficioso para superar las limitaciones actuales en el desarrollo de estos sistemas (Borandeh et al., 2021).

Las sustancias activas consideradas como candidatos interesantes para el desarrollo de un sistema de liberación controlada son aquellas empleadas en tratamientos de enfermedades crónicas, que requieren administración frecuente, las que son tóxicas a concentraciones elevadas, las que son inestables y citotóxicas, las que son de eliminación rápida, las que son fácilmente degradables y las que requieren aplicación tópica (Ishizawa & Nakamatsu, 2002).

1.8.1 Modelos matemáticos de la liberación de fármacos

Son esenciales para su formulación y para un desarrollo eficiente y eficaz de productos farmacéuticos, mejorando así, la calidad del tratamiento y la seguridad del paciente. Estas herramientas son de gran ayuda para:

- Predecir la liberación de fármacos, garantizando un control adecuado del perfil de liberación.
- Optimizar el diseño de formas de dosificación, ajustando la composición, geometría y método de preparación.
- Reducir costos y tiempo de desarrollo, al disminuir la necesidad de realizar múltiples estudios experimentales.
- Comprender los mecanismos de liberación, lo que permite mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos.
- Resolver problemas durante la producción, proporcionando una visión clara de cómo se controla la liberación de fármacos.
- Cumplir con los requisitos regulatorios, asegurando que las formas de dosificación se ajusten a las normativas vigentes.
- Simular condiciones en el organismo, facilitando una mejor planificación de estudios clínicos.
- Personalizar tratamientos, adaptando los sistemas de liberación a las necesidades específicas de los pacientes.

Dependiendo del tipo de fármacos, dosis incorporadas, tipos y cantidades de excipientes, técnica de preparación, condiciones ambientales durante la liberación y geometría del sistema de liberación, pueden involucrarse uno o más fenómenos en el control de la liberación de fármacos.

Los modelos pueden ser utilizados en diversos sistemas de liberación:

Dispositivos de reserva: Consisten en un depósito de fármaco que está rodeado por una membrana que controla la tasa de liberación. Estos sistemas facilitan una liberación sostenida del fármaco.

Sistemas monolíticos: En estos sistemas no hay separación entre el reservorio de fármaco y la barrera que controla la liberación. La liberación del fármaco depende de la difusión a través de la matriz polimérica (Siepmann & Siepmann, 2008).

➤ **Modelos de liberación de fármacos**

Orden cero: Predice que la liberación de fármacos es constante a lo largo del tiempo, lo que significa que el fármaco se libera a una tasa fija independientemente

de su concentración. Se emplea para sistemas diseñados para liberar fármacos de manera sostenida, como ciertos implantes y parches transdérmicos.

Primer orden: Asume que la tasa de liberación de un fármaco es proporcional a la concentración del fármaco en la matriz. Es común en sistemas donde la liberación no es constante a lo largo del tiempo. Se aplica a sistemas de liberación donde la concentración del fármaco disminuye a medida que se libera.

Peppas: Este modelo es empleado para analizar la liberación de fármacos de sistemas basados en polímeros, considerando tanto la difusión del fármaco como la erosión del polímero. Es útil para prever el comportamiento de la liberación del fármaco a lo largo del tiempo y puede aplicarse a una variedad de formas de dosificación.

Korsmeyer-Peppas: Este modelo extiende la ecuación de Peppas y puede aplicarse a sistemas que exhiben diferentes mecanismos de liberación. Toma en cuenta tanto la difusión como otros fenómenos, como la erosión y la hinchazón. Es útil para sistemas complejos donde varios mecanismos pueden estar involucrados en la liberación.

Peppas-Sahlin: Extensión del modelo de Peppas que describe la liberación de fármacos de sistemas poliméricos considerando múltiples mecanismos de liberación. Útil en matrices poliméricas y micro/nanopartículas que liberan fármacos de manera controlada.

Higuchi: Describe la liberación de fármacos desde sistemas de liberación en forma de matrices. Se basa en la difusión de fármacos a través de un medio sólido y se utiliza comúnmente para sistemas de liberación controlada. Es útil para predecir la liberación de fármacos de sistemas monolíticos, como tabletas y ungüentos.

1.9 Carga y liberación de fármacos

La carga de fármacos se realiza utilizando una disolución de concentración conocida del fármaco a estudiar, con el fin de lograr interacciones entre el material y la disolución, permitiendo que el fármaco se adhiera por la formación de puentes de hidrogeno y fuerzas electrostáticas.

Mientras que la liberación busca poner el material previamente cargado en contacto con una simulación de las condiciones del entorno al que estará expuesto o para el que ha sido diseñado (Santillán-González et al., 2023).

1.9.1 Fármacos

1.9.1.1 Vancomicina

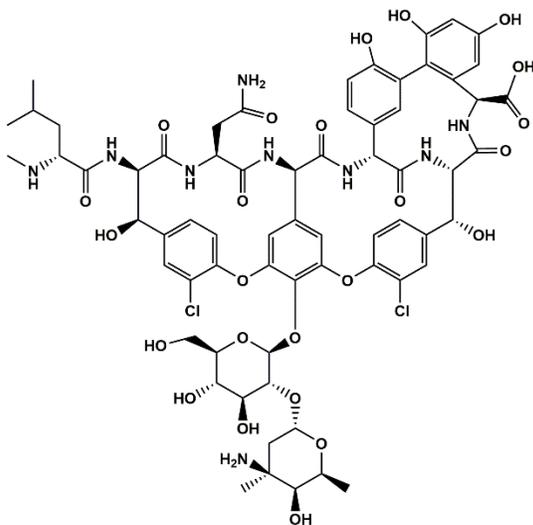


Figura 10. Estructura de la Vancomicina

La vancomicina ($C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$) se presenta en la Figura 10, es un antibiótico obtenido a partir de *Streptomyces orientalis*, su estructura tiene una masa molar de 1449.3 g/mol y se encuentra clasificado como un antibiótico del grupo de los glucopéptidos, es eficaz principalmente frente a bacterias grampositivas y se utiliza para tratar infecciones bacterianas graves pero susceptibles como las que son causadas por MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticiclina), suele ser

el último recurso frente a este tipo de infecciones.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la pared bacteriana, específicamente, impidiendo la incorporación de subunidades de péptidos de ácido N-acetilmurámico (NAM) y N-acetilglucosamina (NAG) a la matriz del peptidoglicano, que es un componente principal en la estructura de las paredes celulares de las bacterias grampositivas. Forma enlaces de hidrógeno con las fracciones terminales D-alanil-D-alanina de los péptidos NAM/NAG, lo que impide la incorporación de las subunidades de péptidos NAM/NAG a la matriz de peptidoglicano. Además, altera la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y la síntesis de ARN. No es activa *in vitro* contra bacilos gramnegativos, micobacterias u hongos (DrugBank, n.d.; NIH, 2024).

En su administración por vía intravenosa para pacientes adultos y pediátricos se encuentra indicada para el tratamiento de septicemia, endocarditis infecciosa, infecciones en la piel, linfección en los huesos y en menor proporción para infecciones del tracto respiratorio. Mientras que su administración oral es indicada para pacientes adultos y pediátricos para el tratamiento de *Clostridium difficile* asociada con diarrea y enterocolitis causada por *Staphylococcus aureus* (incluyendo MRSA).

Entre sus efectos adversos se encuentran la fiebre, los exantemas y la flebitis en el punto de inyección. También puede producir ototoxicidad y nefrotoxicidad, y en algunas ocasiones reacciones de hipersensibilidad (Rang & Dale, 2016).

1.9.1.2 Ciprofloxacino

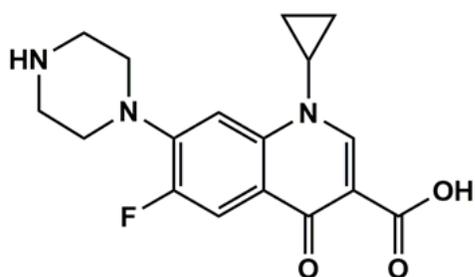


Figura 11. Estructura del Ciprofloxacino

El ciprofloxacino ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$), su estructura se puede observar en la Figura 11 presenta una masa molar de 331.346 g/mol y es antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas de segunda generación, presenta actividad contra una gran diversidad de bacterias grampositivas y gramnegativas.

Su mecanismo de acción se basa en su actividad sobre la topoisomerasa II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV, que son esenciales para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano. Presenta su acción sobre las subunidades alfa del ADN girasa evitando que se super enrolle el ADN bacteriano, impidiendo la replicación del ADN.

Se encuentra indicado para infecciones causadas por bacterias susceptibles que provocan infecciones en la piel o en su estructura, infecciones en huesos y articulaciones, infecciones complicadas intraabdominales, neumonía nosocomial, neutropenia febril, adultos con ántrax, peste, prostatitis bacteriana crónica, infecciones respiratorias del tracto respiratorio bajo incluyendo exacerbaciones de bronquitis crónica, infecciones del tracto urinario, en pacientes pediátricos

infecciones complicadas del tracto urinario y sinusitis aguda. Se encuentra en el mercado en diferentes formas farmacéuticas como tabletas, suspensiones orales, inyecciones intramusculares e intravenosas (DrugBank, n.d.; NIH, 2024).

1.9.1.3 Norfloxacinó

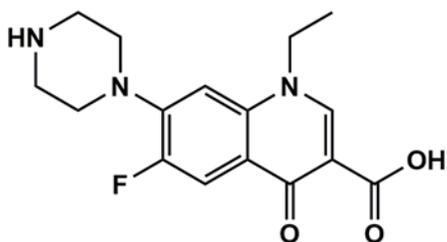


Figura 12. Estructura del Norfloxacinó

El norfloxacinó (Figura 12) (C₁₆H₁₈N₃O₃), presenta una masa molar de 319.331 g/mol es antibiótico sintético del grupo de las fluoroquinolonas de segunda generación que presenta actividad contra diversas bacterias grampositivas y gramnegativas.

Su mecanismo de acción es igual que el del ciprofloxacino, ya que al ser del mismo grupo actúan de la misma manera, debido a su estructura el átomo de flúor en la posición 6 aumenta la potencia contra organismos gramnegativos, mientras que la porción de piperazina en la posición 7 es responsable de la actividad anti-pseudomonas.

Su uso también es muy similar al del ciprofloxacino, ya que son empleados para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos susceptibles, específicamente para las vías urinarias y respiratorias, del aparato genital y gastrointestinal, así como infecciones cutáneas, óseas y articulares (DrugBank, n.d.; NIH, 2024).

1.10 Pruebas antimicrobianas

Hay una gran variedad de pruebas que se pueden realizar para determinar diferentes actividades ante los microorganismos, principalmente nos encontramos con pruebas de detección, identificación y susceptibilidad. Son aplicadas a una diversidad de campos industriales.

1.10.1 Difusión de disco o Kirby-Bauer

La prueba de sensibilidad a los antibióticos se basa en la capacidad de inhibición del crecimiento de una cepa bacteriana por la acción de un antibiótico, es una técnica rápida, sensible, económica y de fácil interpretación. Se expresa en función

de diámetro del halo de inhibición formado alrededor del disco de papel impregnado con antibiótico en la superficie de un medio de cultivo sembrado con la bacteria a estudiar.

Cuando el disco impregnado con antibiótico entra en contacto con la superficie húmeda del agar, el agua es absorbida por el papel de filtro y el antibiótico difunde en el medio. A medida que aumenta la distancia al disco, la concentración del antibiótico disminuye de manera logarítmica, las bacterias crecerán hasta alcanzar una distancia en la que la concentración sea suficiente para inhibir su desarrollo.

El diámetro de inhibición depende tanto de la sensibilidad del microorganismo como de algunas propiedades fisicoquímicas del antibiótico (solubilidad, tamaño molecular, polaridad, concentración, pH) que afectan su capacidad de difusión. Por esto, los diámetros mínimos de inhibición que definen si un microorganismo es "sensible" varían según el tipo de antibiótico (Ramirez, 2015; Sanz, 2011).

Capítulo 2: Objetivos

2 Objetivo general

Estudiar las condiciones y cinéticas de la carga y liberación de distintos fármacos en películas modificadas de silicona con respuesta dual.

2.1 Objetivos particulares

- Sintetizar las películas SR-*g*-(NIPAAm/AAC) de acuerdo con las condiciones reportadas anteriormente mediante radiación gamma y AIBN.
- Realizar las caracterizaciones correspondientes a los materiales.
- Estudiar la carga y liberación de los fármacos seleccionados, así como los modelos de liberación de cada uno.
- Realizar pruebas antimicrobianas de las muestras cargadas con los fármacos estudiados.

Capítulo 3: Metodología experimental

3 Materiales y reactivos

- Películas de silicona (SR) de densidad 1.1-1.5 g/cm³ y 1 mm de espesor, adquiridas en Good-Fellow (Hunting, Reino Unido).
- Monómeros: Ácido acrílico al 99% con 200 ppm de inhibidor, *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm) al 97% adquiridos en Sigma-Aldrich® (St. Louis, Estados Unidos).
- 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) o AIBN adquiridos en Sigma-Aldrich® (St. Louis, Estados Unidos).
- Disolventes: Agua destilada, Metanol (99.94%), Etanol (99.96%), Tolueno (99.5%), n-Hexano (95%) grado analítico adquiridos en J.T Baker.
- Fármacos: Ciprofloxacino, Norfloxacino, adquiridos en Sigma-Aldrich® (St. Louis, Estados Unidos) y Vancomicina HCl, adquirida en Fagron Ibérica S.A.U de España.
- Medio de cultivo: Agar Müller-Hinton
- Cepas: *Staphylococcus aureus* ATCC™ 25923 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC™ 27853
- Caldo cerebro corazón y caldo Luria, adquiridos en BD Bioxon™

3.1 Equipos

- SPECORD® 200 PLUS – Analytikjena
- Spectrum 100 FT-IR Spectrometer – Perkin Elmer
- TGA Q50 – TA Instruments
- DSC 2010 – TA Instruments
- Baño de agua – SHELLAB

3.2 Películas de silicona

Se marcan las láminas de silicona (SR) en pedazos con dimensiones de 5.0 x 1.0 cm, se recortan y luego se lavan con metanol (MeOH) durante 24 horas. Posteriormente, se secan en una estufa de vacío a 40°C.

3.3 Purificación de monómeros

Se realiza la purificación de los monómeros a utilizar, con el objetivo de eliminar las impurezas e inhibidores presentes en los reactivos para asegurar que esto no afecte las reacciones de polimerización.

- **Ácido acrílico**

Se realizó una destilación a presión reducida del producto comercial utilizando el montaje que se muestra en la Figura 13. Se introducen aproximadamente 250 mL en un matraz de bola con agitación constante y se coloca dentro de un baño de silicona hasta alcanzar a una temperatura de destilación de 32°C. La destilación se llevó a cabo durante 4 horas, desechando la cabeza y la cola, una vez obtenido el cuerpo, que es donde se tiene el producto purificado, se etiqueta y almacena en un frasco ámbar en el refrigerador.



Figura 13. Montaje de material para destilación a presión reducida de ácido acrílico

- **N-isopropilacrilamida**

Se realiza mediante recristalización utilizando 350 mL de una solución de tolueno-hexano (4:6) para 50.02 g de N-isopropilacrilamida comercial. Se le añaden 140 mL de tolueno previamente calentado a aproximadamente 35°C para facilitar la solubilidad del reactivo sólido, la mezcla se agita con ayuda de un agitador y una parrilla magnética hasta que se encuentre completamente disuelto, enseguida se

añaden 210 mL de hexano previamente enfriado y se mezcla durante aproximadamente 2 minutos.

La mezcla se introduce a un baño de hielo y se raspan las paredes del vaso de precipitados para favorecer el proceso de la recristalización, se deja reposar durante 4 horas. Después, se filtra al vacío para obtener el sólido puro y finalmente el sólido se seca en una estufa de vacío a 30°C durante 6 horas, se calcula el rendimiento por medio de la siguiente ecuación:

$$\text{Rendimiento (\%)} = \frac{W_f - W_i}{W_i} \times 100 \quad \dots \text{Ecuación (1)}$$

Donde: W_f es el peso final y W_i es el peso inicial antes del proceso de recristalización.

3.4 Purificación AIBN

Se realiza una recristalización utilizando 20 g de AIBN impuro disueltos en 400 mL de etanol (EtOH) aproximadamente a 50°C con agitación constante. Una vez que se encuentra completamente disuelto, se introduce en un baño de hielo y se raspan las paredes del vaso. Se deja reposar para permitir la recristalización durante 4 horas, el sólido obtenido se filtra y se seca en una estufa de vacío a 30°C. Finalmente, se calcula el rendimiento obtenido por medio de la Ecuación 1.

3.5 Modificación de las películas de silicona

La modificación de películas de silicona a través de estos métodos ha sido un proceso que ha sido reportado previamente, se retoman las condiciones ideales para realizar el injerto binario con el objetivo de obtener más muestras que puedan ser desarrolladas en otras aplicaciones y más variables para seguir con estudios posteriores (Esquivel-Lozano et al., 2024).

- **Síntesis de SR-g-(NIPAAm/AAC) por método químico**

Se prepara una disolución de NIPAAm y AAC a una concentración de 0.5 M y se le añade 20 mg de AIBN. Esta disolución se agrega a las ampollitas de vidrio que contienen las películas de silicona previamente pesadas, hasta cubrir las muestras. Se burbujea en la línea de argón durante 15 minutos para desplazar el oxígeno, se sellan y enseguida se llevan a un baño de agua a 60°C durante 1 hora.

Una vez transcurrido el tiempo, se abren las ampollitas y las muestras se lavan en agua con agitación constante durante 24 horas. Posteriormente, se secan en una estufa de vacío a 35°C, se pesan y se calcula el porcentaje de injerto con ayuda de la Ecuación 2. Este procedimiento se representa en la Figura 14.

$$\text{Injerto (\%)} = \frac{W_f - W_i}{W_i} \times 100 \quad \dots \text{Ecuación (2)}$$

Donde: W_f es el peso final de la película de silicona injertada y W_i es el peso inicial de la película de silicona.

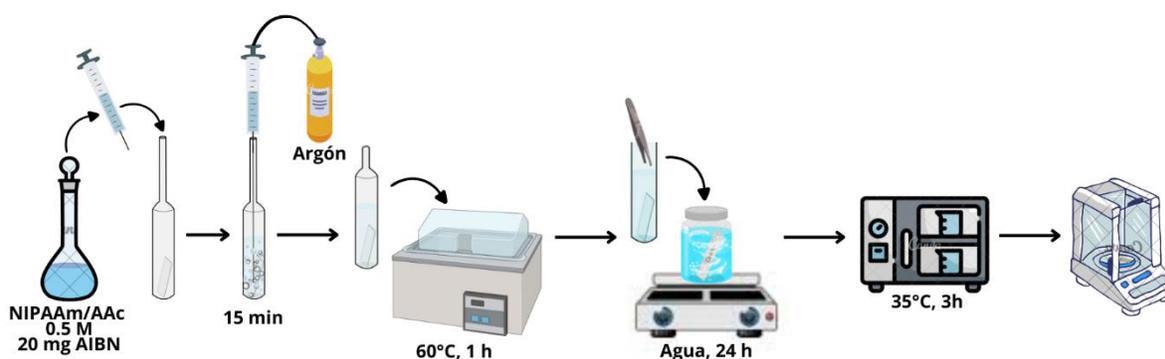


Figura 14. Procedimiento experimental para la síntesis de SR-g-(NIPAAm/AAC) por método químico

- **Síntesis de SR-g-(NIPAAm/AAC) por radiación**

Las ampollitas que contienen a la película de silicona previamente pesada se mandan a irradiar a 60 kGy para favorecer la producción de radicales libres en el material. Una vez irradiadas, se prepara una disolución de NIPAAm y AAC a una concentración de 0.5 M, que se le añade a las ampollitas hasta cubrir las muestras. Se burbujea a la silicona sumergida en la disolución preparada en la línea de argón durante 15 minutos, se sellan las ampollitas y enseguida se llevan a un baño de agua a 70°C durante 3 horas.

Después de este tiempo, se abren las ampollitas y las muestras lavan en agua con agitación constante durante 24 horas, después se secan en una estufa de vacío a 35°C, se pesan y se calcula el porcentaje de injerto por diferencia de peso usando la Ecuación 2. Este procedimiento se representa en la Figura 15.

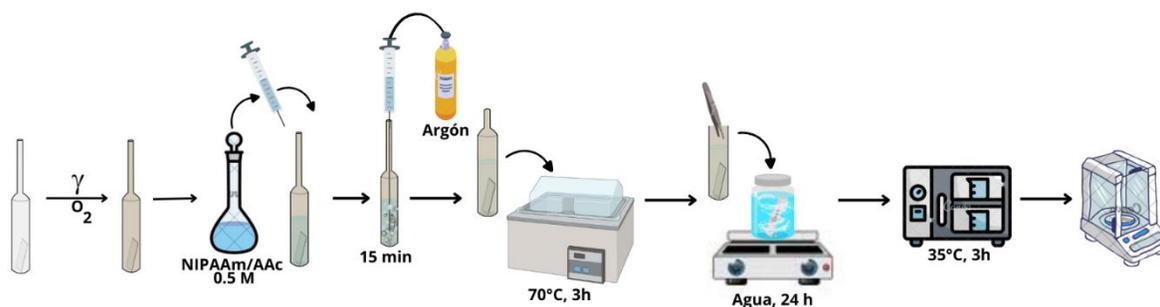


Figura 15. Procedimiento experimental para la síntesis de SR-g-(NIPAAm/AAc) por método físico

3.6 Caracterizaciones

- **Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier con Reflectancia Total Atenuada (FTIR-ATR)**

Las muestras de silicona (SR), del copolímero (NIPAAm-co-AAc) y las muestras de silicona modificadas con el injerto binario por ambos métodos se secan a 70°C durante 24 horas antes de realizar el análisis.

Estas muestras se analizan por espectroscopia FTIR-ATR en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum 100 (Perkin Elmer Cetus Instrument) realizando 16 escaneos de 4000 a 650 cm^{-1} .

- **Análisis termogravimétrico (TGA)**

Se secan las muestras de silicona (SR), del copolímero (NIPAAm-co-AAc) y las muestras de silicona modificadas con el injerto binario por ambos métodos a 70°C durante 72 horas antes de realizar el análisis. Se cortan y se pesan pedazos de las muestras de 20 a 30 mg y se colocan en la charola del TGA.

El análisis se realiza con una rampa de calentamiento es de 10°C/min hasta 800°C en una atmosfera de nitrógeno, utilizando el equipo TGA Q50 – TA Instruments.

- **Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)**

Antes de realizar el análisis, las muestras de silicona (SR), el copolímero (NIPAAm-co-AAc) y las muestras modificadas con el injerto binario por ambos métodos se dejan secar al menos 72 horas en la estufa a 70°C.

Después, se cortan y pesan muestras de aproximadamente 10 – 15 mg, que se colocan en crisoles de alúmina, estos se sellan y se colocan junto a una referencia, cada una en su respectiva celda.

El análisis se lleva a cabo utilizando una rampa de calentamiento de 10 °C/min que va de 25 a 400 °C, en una atmosfera inerte de nitrógeno, empleando el DSC 2010 – TA Instruments.

3.7 Carga de fármacos en las películas de silicona injertada

Para la carga de fármacos en las películas de silicona injertada, se colocan muestras de aproximadamente 50 mg de silicona injertada a través de ambos métodos y sin injertar en diferentes viales, por triplicado. Se añaden 12 mL de las disoluciones correspondientes de cada fármaco y se introducen en un baño de agua a 25°C. El monitoreo se realiza mediante espectroscopia UV-Vis a través del tiempo, y para las cuantificaciones se elaboran las respectivas curvas de calibración para cada fármaco por triplicado.

Para cada fármaco se prepara una disolución de 500.0 mL aforada con agua destilada y ajustando la concentración de cada fármaco para que la absorbancia sea cercana a 1 de absorbancia en el espectro de UV-Vis.

- Ciprofloxacino: La disolución es a 7.5 µg/mL y el monitoreo se realiza a la absorbancia máxima de 266 nm. La curva de calibración se realiza por triplicado a través de soluciones con concentraciones de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 µg/mL.
- Norfloxacino: La disolución es a 8.0 µg/mL y el monitoreo se realiza a la absorbancia máxima de 268 nm. La curva de calibración también se realiza por triplicado con soluciones de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 µg/mL.
- Vancomicina: La disolución es a 0.25 mg/mL y el monitoreo se lleva a cabo a la absorbancia máxima de 275 nm. La curva de calibración se realiza por triplicado utilizando soluciones de 0.03, 0.06, 0.09, 0.12, 0.15, 0.18, 0.21 y 0.25 mg/mL.

Una vez obtenidas absorbancias constantes entre mediciones a diferentes tiempos, finaliza la carga, se desecha la solución restante y las películas de silicona se secan en una estufa de vacío a 25°C durante 3 horas.

3.8 Liberación de fármacos

A los viales que contienen las muestras cargadas y secas se les añade 12.0 mL de disolución amortiguadora de fosfato salino (PBS) con pH de 7.4.

Estos viales se introducen en un baño de agua a 37°C con agitación a 100 rpm, para realizar las cuantificaciones se elaboran las curvas de calibración para cada fármaco por triplicado, a partir de las disoluciones madre y se aforan con PBS.

Se evalúa la liberación de los diferentes fármacos a sus respectivas longitudes de onda a diferentes tiempos a través de espectroscopía UV-Vis utilizando celdas de cuarzo, con la solución de PBS como blanco.

- Curva de calibración - Ciprofloxacino: Concentraciones de 0.03125, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 4.0, 5.0 µg/mL
- Curva de calibración - Norfloxacino: Concentraciones de 0.03125, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 3.5 µg/mL
- Curva de calibración – Vancomicina: Concentraciones de 0.0025, 0.005, 0.01, 0.03, 0.06, 0.09, 0.12 µg/mL

3.9 Pruebas antimicrobianas

- **Preparación del Agar Hinton Müller**

Se pesó la cantidad necesaria de agar Hinton Müller marca BD Bioxon™ para preparar 20 cajas Petri. Se determinó el pH del medio y se ajustó con HCl 1.0 M. o con NaOH 1.0 M de acuerdo con las instrucciones del fabricante, el medio se esterilizó en autoclave a 121°C, 15 lb durante 15 min. Se dejó enfriar hasta una temperatura de 45°C y se colocó en cajas de Petri para su solidificación. Antes de utilizar las cajas Petri, estas se colocaron en una incubadora a 35°C durante 24 h para realizar la prueba de esterilidad.

- **Preparación de las cepas**

Las cepas *S. aureus* ATCC 25923 y *P. aeruginosa* ATCC 27853 que se encontraban liofilizadas se activaron con caldo cerebro corazón (BD Bioxon™) y caldo Luria (BD Bioxon™) respectivamente, durante 24 h. Posteriormente se tomaron 100 µL de cada microorganismo y se colocaron en los medios respectivos durante 7 h, transcurrido el tiempo se tomó una alícuota con pipeta Pasteur y se adicionó gota a gota en su respectivo medio de cultivo fresco hasta ajustar la densidad microbiana al estándar 0.5 de Mac Farland (MF).

- **Concentración de bacterias utilizada en el ensayo**

Para conocer la cantidad de bacterias que había en cada suspensión (0.5 de MF) se determinó su concentración por la técnica de extensión superficial de la siguiente manera: a partir de la suspensión bacteriana ajustada al 0.5 de MF se realizaron 6 diluciones decimales seriadas en los tubos con solución salina isotónica, de las 3 últimas diluciones (10^{-4} , 10^{-5} y 10^{-6}) se tomaron 100 µl y se colocaron por duplicado en la superficie de agar Hinton Müller contenido en cajas de Petri, el inóculo se extendió con ayuda de perlas de vidrio estériles y se dejó absorber.

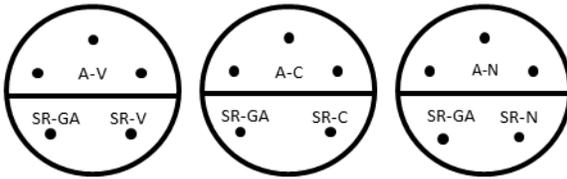
Las cajas se incubaron a 35° C por 24 h, finalizado el periodo de incubación se determinó la cantidad de colonias y realizaron los cálculos para conocer la concentración, la cual fue de 186×10^6 bacterias/mL para *Staphylococcus aureus* y 230×10^6 bacterias/mL de *Pseudomonas aeruginosa*.

- **Ensayos de difusión de disco o Kirby-Bauer**

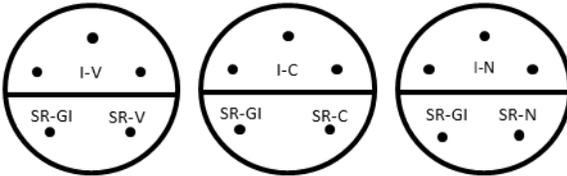
Se introdujo un hisopo en el tubo estandarizado al 0.5 de Mac Farland, se escurrió el exceso de líquido y se extendió sobre la superficie del medio de cultivo contenido en la caja Petri, este procedimiento se realizó en 2 cajas de Petri más para tener un total de 3 cajas por cada microorganismo. En seguida se colocaron los discos con ayuda de unas pinzas de disección, las muestras se colocaron de acuerdo con la distribución indicada en el Diagrama 1. Una vez colocados todos los discos las cajas fueron incubadas a 35°C durante 24 h. Finalizado el periodo de incubación se sacaron las cajas y se midieron los halos de inhibición.

Staphylococcus aureus

Método químico

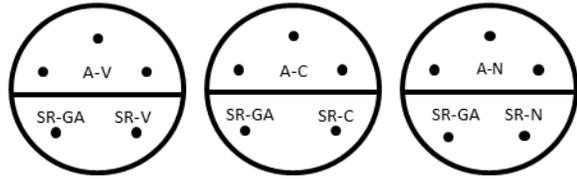


Método físico



Pseudomonas aeruginosa

Método químico



Método físico

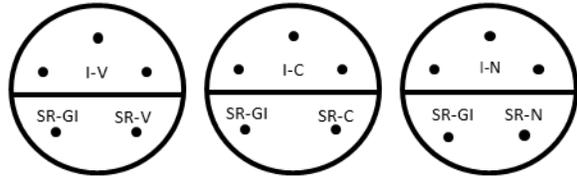


Diagrama 1. Acomodo de las muestras para la prueba de difusión de disco para Vancomicina, Ciprofloxacino y Norfloxacino en cajas Petri que contienen cepas de *S.aureus* y *P. aeruginosa* a través de ambos métodos de injerto para cada microorganismo

Capítulo 4: Resultados y Análisis

4 Modificación de las películas de silicona con injerto binario de NIPAAm y AAc

Para la modificación de las películas de silicona, se lleva a cabo una reacción de polimerización por radicales libres a través del método químico y el método de radiación gamma (físico), proponiéndose los mecanismos de reacción que incluyen las etapas de iniciación donde se presentan sus respectivas especies radicalarias que llevarán a cabo la reacción, las etapas de propagación en el que se forman y crecen las cadenas poliméricas, y las etapas de finalización que la cual se obtiene a la estructura final.

En la Figura 16 se muestra el promedio de los porcentajes de injerto obtenidos en las películas de silicona que fue de 11.06 ± 2.05 para el método químico y de 11.43 ± 1.95 para el método físico, utilizadas para la carga y la liberación de los diferentes fármacos. Se busca que los injertos y sus desviaciones estándar sean similares para evitar que estos factores influyan en los datos de las concentraciones cargadas y liberadas de los fármacos.

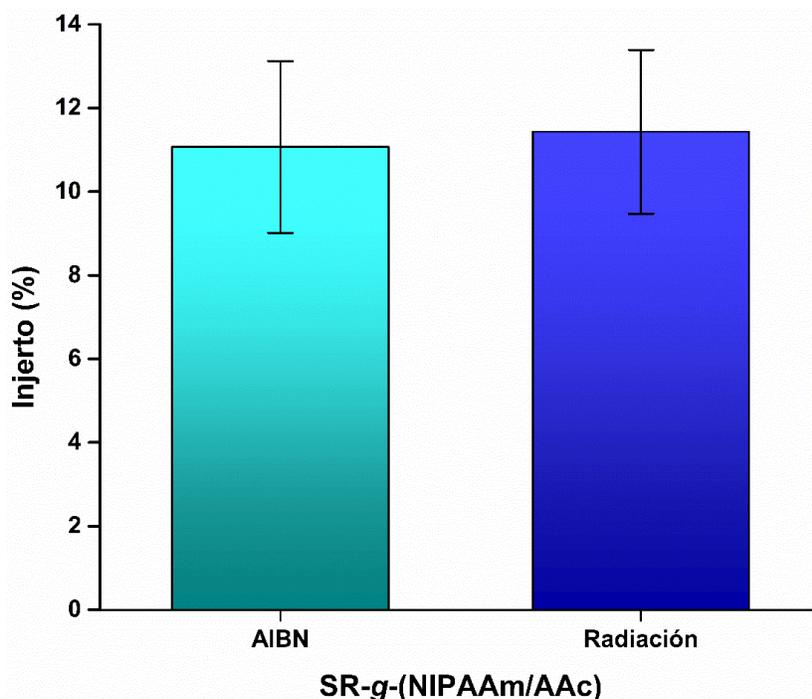


Figura 16. Promedio de los porcentajes de injerto en la película de SR a través del método químico y el método físico

4.1.1 Síntesis de SR-g-(NIPAAm/AAc) por método químico

Como se mencionó en el capítulo 1, el AIBN es un iniciador común en reacciones de polimerización. Su descomposición térmica genera radicales libres debido a su descomposición térmica a partir de los 60°C, (Malow et al., 2015) donde ocurre una ruptura homolítica en la estructura que resulta en la formación de nitrógeno, el cual es muy estable y en dos radicales isobutironitrilo. Estos radicales atacan a los grupos metilo de la matriz polimérica de silicona formando radicales metileno ($\bullet\text{CH}_2$), a partir de esto, se presentan diversas posibilidades para la formación de cadenas aleatorias debido a la polimerización del AAc y la NIPAAm.

Durante la etapa de propagación, también se pueden presentar diferentes posibilidades, ya que los radicales isobutironitrilo pueden reaccionar tanto al ácido acrílico como con la *N*-isopropilacrilamida, formando sus respectivos radicales, de esta manera atacan a los metilos de la silicona y dan lugar a cadenas cortas que se consideran grupos terminales, también existe la posibilidad de que reaccionen con ambos monómeros generando rearrreglos aleatorios.

Estas propuestas mencionadas se presentan en la Figura 17, donde se detalla el mecanismo de reacción para el injerto mediante el método químico.

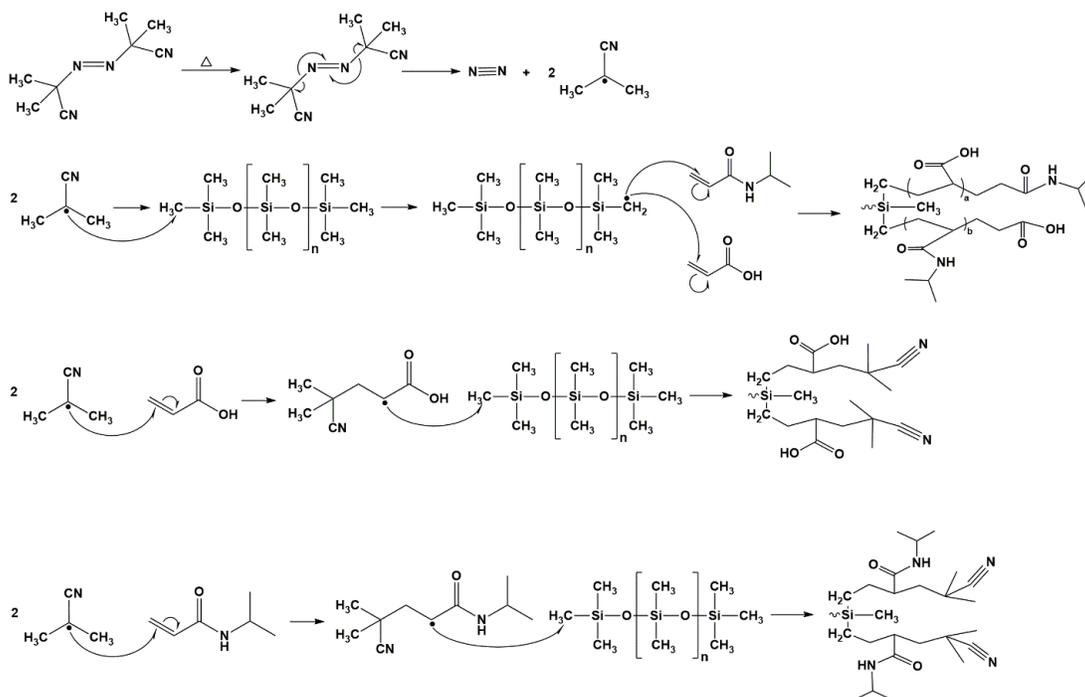


Figura 17. Mecanismo de reacción de polimerización por radicales libres para el injerto de NIPAAm y AAc en películas de silicona a través del método químico

4.1.2 Síntesis de SR-g-(NIPAAm/AAc) por radiación

En este método, los radicales libres se generan mediante la exposición a las fuentes de radiación de Cobalto-60, utilizando el método de preirradiación oxidativa. Los radicales se forman en las películas de silicona debido a que en la ampollita utilizada en el proceso permanece en contacto con la atmósfera, permitiendo que se reaccione con el oxígeno del ambiente. Este proceso genera terminaciones de peróxido en la silicona, que al desplazar el oxígeno a través de burbujeo con argón y poner la reacción en presencia de calor, provoca la ruptura del enlace oxígeno-oxígeno y se genera un radical oxígeno. Cuando se agrega la solución de NIPAAm/AAc 0.5 M, el radical oxígeno ataca a estos monómeros, provocando la formación de sus respectivas especies radicalarias. Este ataque da lugar a un rearrreglo aleatorio de las cadenas poliméricas, por lo que en la Figura 18 se propone la estructura final para este método.

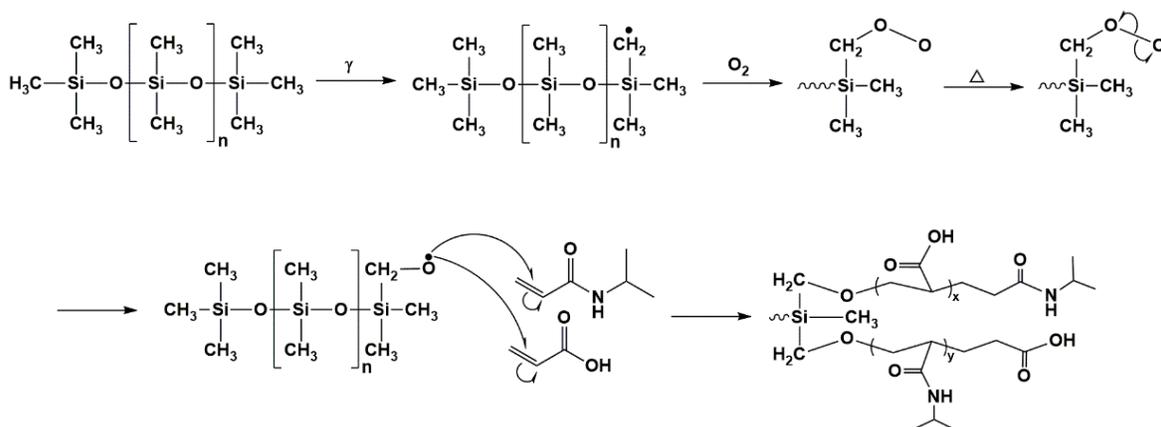


Figura 18. Mecanismo de reacción de polimerización por radicales libres para el injerto de NIPAAm y AAc en películas de silicona a través del método físico (radiación gamma)

4.2 Caracterizaciones

4.2.1 Espectroscopía Infrarroja (FTIR-ATR)

Los espectros de infrarrojo obtenidos se muestran en la Figura 19. En este análisis, se presentan cuatro espectros correspondientes a la silicona sin injerto (SR), el copolímero pNIPAAm-co-pAAc, y las películas de silicona injertadas mediante el método químico y el físico. Estos espectros permiten identificar a las muestras, ya que revelan las bandas características asociadas a los enlaces y estructuras presentes en ellas.

Películas de silicona (SR)

Se identifican las bandas características de los enlaces Si-CH₃, que son componentes fundamentales en la estructura de la silicona. La banda situada a 2963 cm⁻¹ se atribuye al estiramiento de los enlaces C-H, que por estar unidos al Si, se genera un ligero desplazamiento.

La banda a 1258 cm⁻¹ corresponde a la flexión del enlace C-H, lo cual es una característica distintiva de la presencia de grupos metilo. A 786 cm⁻¹, se observan estiramientos de balance, típicos de las vibraciones de estos enlaces. Finalmente, la banda a 1003 cm⁻¹ se asocia con los enlaces Si-O-Si, indicando la presencia de oxígeno en la red de silicona y sugiriendo una estructura de siloxano típica de los polímeros de silicona, además de que le da estructura y la estabilidad a la red.

Copolímero de pNIPAAm-co-pAAc

En el espectro de infrarrojo del copolímero, se identifican diversas bandas atribuibles a los componentes presentes en la estructura polimérica.

En las bandas correspondientes al pAAc, la banda a 3294 cm⁻¹ se atribuye a la vibración de estiramiento del grupo -OH, mientras que la banda que se encuentra a 1709 cm⁻¹ corresponden al grupo carbonilo (C=O). Las bandas a 2932 cm⁻¹ y 1458 cm⁻¹ se asignan al estiramiento y flexión del enlace -CH-, respectivamente.

Respecto al pNIPAAm, la banda a 3074 cm⁻¹ se atribuye al estiramiento del enlace -NH, mientras que la banda a 1537 cm⁻¹ corresponde a la flexión del mismo enlace, indicando la presencia del grupo amida en la estructura del copolímero. Además, se presenta una banda a 1641 cm⁻¹ asociada al grupo carbonilo (C=O) y se observan dos bandas distintivas del grupo isopropilo, situadas a 1387 cm⁻¹ y 1367 cm⁻¹.

SR-g-(NIPAAm/AAc) AIBN y Radiación

Tanto en la película modificada con AIBN como en la película tratada con radiación gamma, las bandas características de la silicona a 1003, 787 y 2963 cm⁻¹ se mantienen. Sin embargo, aparecen nuevas bandas atribuibles al injerto de ambos monómeros.

En ambos casos, se observan las bandas características del poli(*N*-isopropilacrilamida), mostrando las bandas correspondientes al grupo carbonilo se

encuentra ubicada aproximadamente en 1640 cm^{-1} . También se presentan la banda cerca de 1536 cm^{-1} , correspondiente a la flexión del enlace -NH, y las bandas del grupo isopropilo a 1389 cm^{-1} y 1368 cm^{-1} , confirmando la presencia de pNIPAAm en las películas injertadas.

De igual manera se identifican las bandas características del ácido poli(ácido acrílico), con una banda de carbonilo a aproximadamente 1713 cm^{-1} , todas estas bandas indican la presencia de ambos monómeros injertados en las películas de silicona. (Skoog et al., 2008)

Por lo tanto, con estas bandas características presentes en los espectros se confirma la presencia de estas especies en el copolímero de injerto y no se aprecia una diferencia significativa en los injertos realizados a través de los diferentes métodos (método químico y radiación gamma), en cuanto a la presencia y características de los injertos. La similitud en los espectros sugiere que ambos métodos de injerto son igual de efectivos para incorporar a estos polímeros en la matriz de silicona.

El análisis de estas bandas permite una comprensión detallada de la estructura molecular y las interacciones presentes en la silicona sin injerto y en las películas modificadas a través de ambos métodos, ya que proporcionan evidencia de la presencia y la estructura de los componentes pAAc y pNIPAAm.

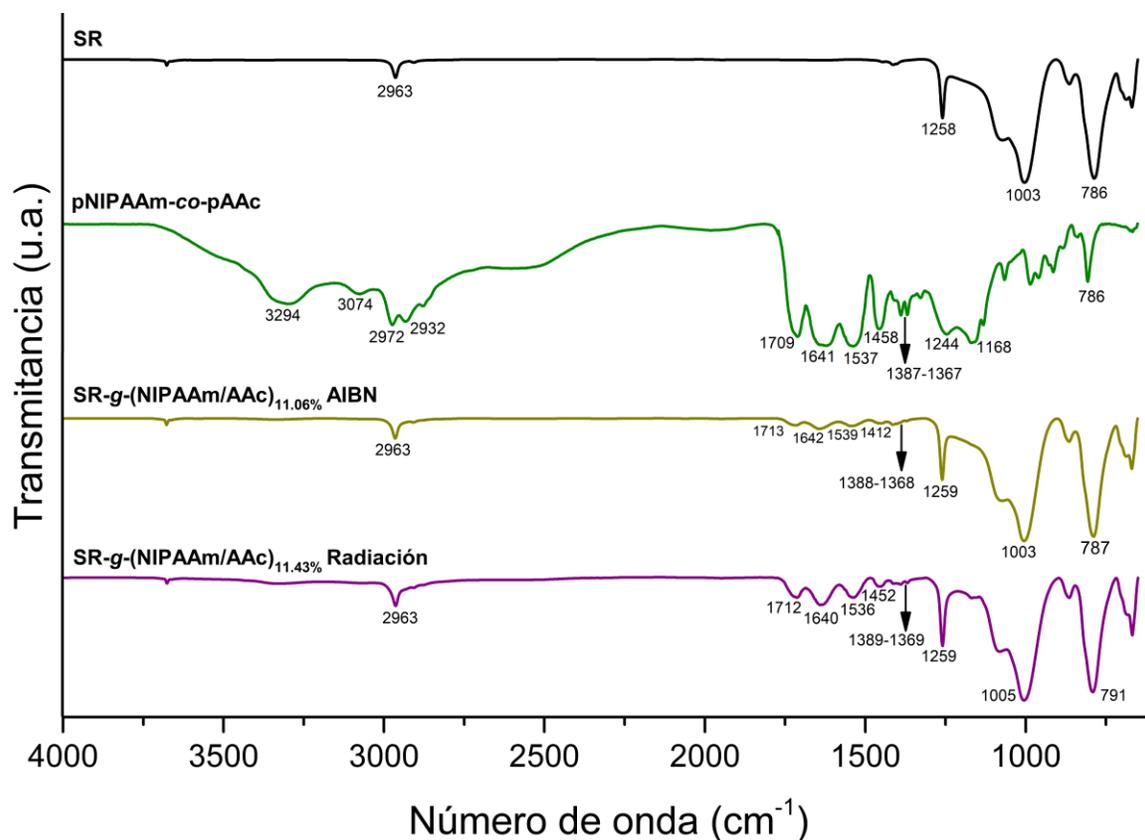


Figura 19. Espectros FTIR-ATR de película de silicona (SR), pNIPAAm-co-pAAc, SR-g-(NIPAAm/AAc) modificada por AIBN y SR-g-(NIPAAm/AAc) modificada por radiación gamma

4.2.2 Análisis termogravimétrico (TGA)

En la Figura 20 se muestran los termogramas correspondientes a la matriz de silicona (SR), el copolímero de pNIPAAm-co-pAAc y las muestras de silicona modificada con los injertos a través de los dos métodos empleados, se observa la pérdida del porcentaje de peso en función de la temperatura. En la Tabla 1 se detallan las temperaturas de degradación de los materiales, incluyendo la temperatura que corresponde a la pérdida del 10% del peso inicial y las temperaturas de descomposición observadas a lo largo del análisis.

La silicona presenta una pérdida del 10% de peso a 535°C y una temperatura de descomposición de 620°C, lo que indica una alta estabilidad térmica en la matriz polimérica. Por otro lado, el copolímero de pNIPAAm-co-pAAc experimenta una pérdida del 10% a 303°C, con dos temperaturas de descomposición a 286°C y 435°C, que corresponden a diferentes etapas de degradación.

En las películas modificadas por ambos métodos, se identifican tres temperaturas de descomposición, una relacionada con la descarboxilación del ácido acrílico que generalmente ocurre en un intervalo de 250 a 335°C (Maurer et al., 1987). Mientras que la pérdida del isopropilo de la *N*-isopropilacrilamida, se encuentra en un intervalo de 300 a 450°C (Schild, 1996). Finalmente se observan temperaturas mayores a los 600°C, la cual se asocia a la degradación de la silicona o la posible carbonización del NIPAAm (Lanzalaco & Armelin, 2017).

Con esta técnica es posible determinar la estabilidad térmica, tanto de la matriz polimérica como del injerto binario. Además, se confirma la presencia del injerto debido a los decaimientos de temperatura asociados con el copolímero, ya que ambas películas, independientemente del método de injerto, presentan temperaturas de degradación similares, lo que sugiere que el injerto es el mismo y se degrada de manera similar en ambos casos.

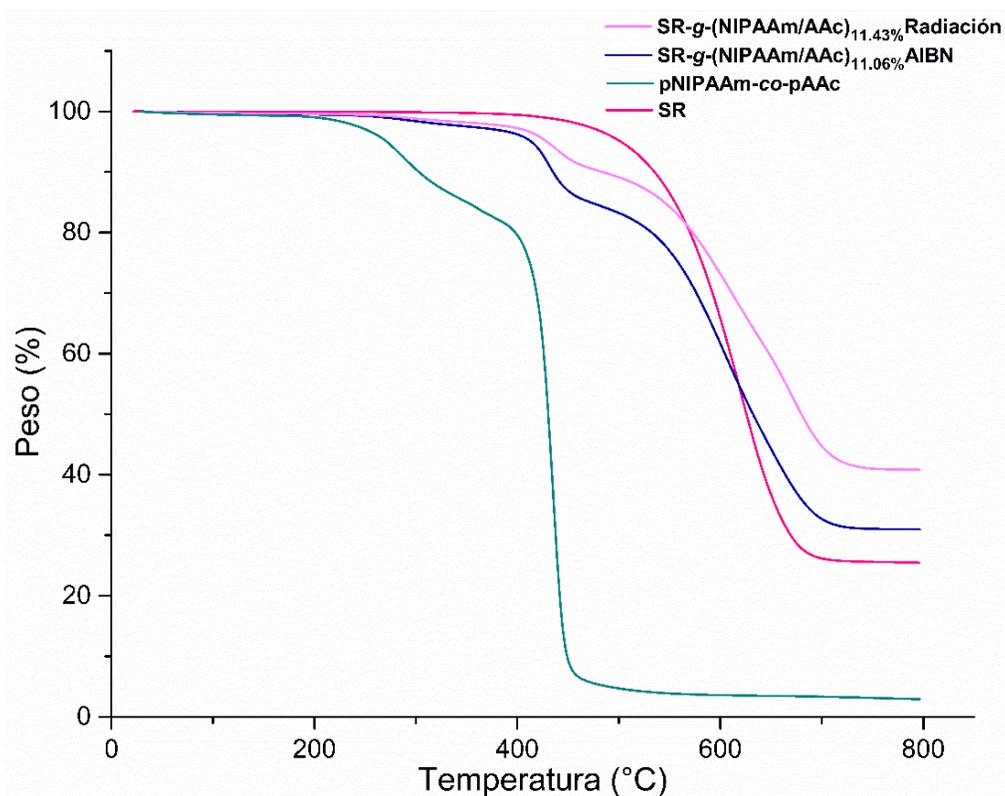


Figura 20. Termogramas TGA de películas de SR, pNIPAA-co-pAAc, y SR-g-(NIPAAm/AAc) modificadas por método químico y método físico

Tabla 1. Valores de temperaturas de descomposición obtenidos a través del análisis termogravimétrico

Muestra	Temperatura de la pérdida del 10% de peso (°C)	Temperaturas de descomposición T _d (°C)
SR	535	620
pNIPAAm-co-pAAc	303	286 435
SR-g-(NIPAAm/AAc) AIBN	435	288 431 604
SR-g-(NIPAAm/AAc) Radiación	484	290 438 610

4.2.3 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Se realizó un análisis térmico mediante esta técnica en muestras de silicona testigo (SR), del copolímero pNIPAAm-co-pAAc y de silicona modificada con los injertos obtenidos por el método químico y el físico.

El análisis térmico permite estudiar el comportamiento de materiales poliméricos ante los cambios de temperatura. La temperatura de transición vítrea (T_g) corresponde a un cambio térmico de segundo orden que marca el límite entre el estado rígido y el estado fundido del material. Por encima de la T_g, las cadenas poliméricas aumentan su movilidad, haciendo que el material se torne elástico y gomoso. Por otro lado, por debajo de la T_g, la movilidad se reduce y el material adquiere un comportamiento rígido y quebradizo.

Los resultados obtenidos pueden observarse en los termogramas de la Figura 21; en el caso de la SR, no se observan transiciones térmicas significativas, debido a que su T_g (-127°C) y su T_m (-40°C) (Sigma-Aldrich, n.d.) se encuentran a temperaturas muy bajas, fuera del límite de detección del equipo.

De manera similar, las películas de silicona modificadas con injertos no presentan transiciones térmicas significativas, a pesar de que el ácido acrílico y la *N*-isopropilacrilamida presentan transiciones vítreas a 105°C y de 85-130°C, respectivamente. Esto probablemente se deba al bajo porcentaje de injerto en las muestras, lo que dificulta su detección.

Por otro lado, en el análisis del copolímero se identificó una transición térmica en 276°C. Este valor no coincide con las T_g reportadas para los componentes individuales(AAc y NIPAAm), lo que podría atribuirse a un desplazamiento causado por la interacción entre todos los componentes del injerto binario.

A partir de estos resultados, se concluye que ninguna de las muestras analizadas presenta una estructura cristalina, lo que confirma su naturaleza amorfa.

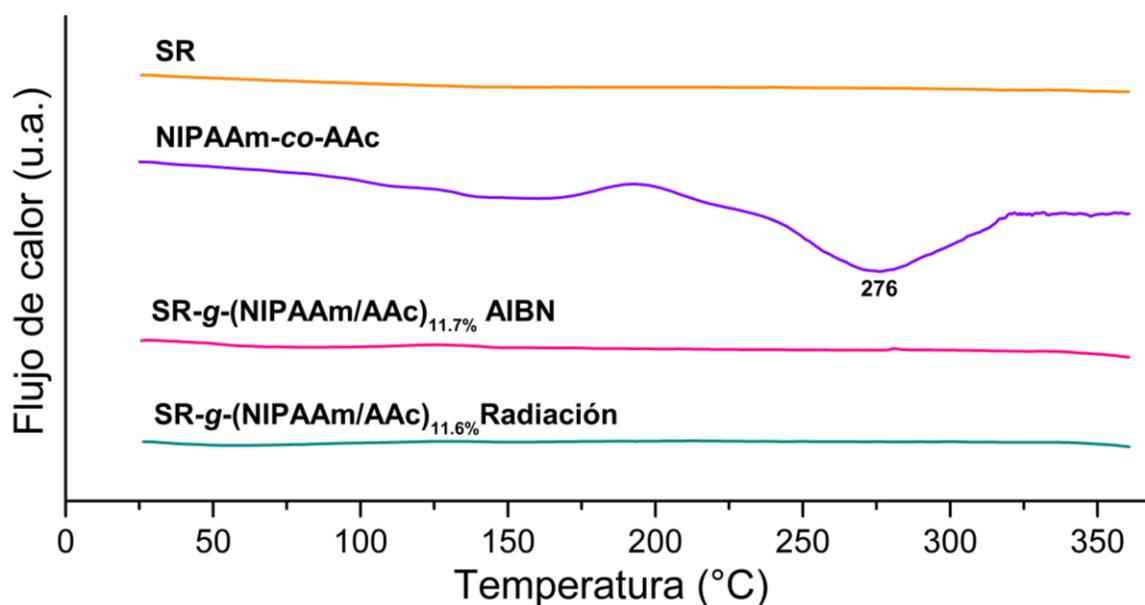


Figura 21. Termogramas del DSC para de películas de SR, pNIPAA-co-pAAc, y SR-g-(NIPAAm/AAc) modificadas por método químico y método físico

4.3 Carga de fármacos en las películas de silicona modificadas

Las películas de silicona modificadas se han propuesto como un sistema de liberación controlada, actuando como vehículos para transportar a los fármacos hacia un sitio específico, permitiendo una liberación precisa y optimizando su efecto en el área deseada.

El análisis de la carga de fármacos se realiza en el espectrofotómetro UV-Visible, en donde se emplea la ecuación de la Ley de Lambert-Beer, la cual nos permite que

a partir de los datos de absorbancia se puedan conocer las respectivas concentraciones presentadas para cada muestra con la ayuda de curvas de calibración. A continuación, en la Tabla 2 se presentan los datos de las curvas de calibración validadas.

Tabla 2. Datos para las curvas de calibración de los diferentes fármacos

Fármaco	Ecuación de la recta	R²
Ciprofloxacino	$y = 0.1236x + 0.0312$	0.9982
Norfloxacino	$y = 0.1159x + 0.0089$	0.9971
Vancomicina	$y = 4.3086x + 0.0313$	0.9994

Es importante que las curvas de calibración se encuentren validadas, ya que con esto se puede demostrar que los métodos son adecuados en las condiciones descritas. Además, de trabajar con métodos en donde se obtengan resultados confiables y seguros, lo que permite realizar repeticiones, asegurando obtener calidad y eficacia (Aguirre et al., 2001).

Las Figuras 22, 23 y 24 muestran los resultados obtenidos del estudio de la carga de los diferentes fármacos a 25°C. Se observa que independientemente del método empleado, el injerto mejora significativamente las propiedades de la silicona para su interacción con los fármacos.

En todos los fármacos estudiados, el método químico presenta una mejor interacción entre las cadenas poliméricas y los fármacos, lo que se ve reflejado con una mayor carga obtenida, por lo tanto, una mayor concentración. Sin embargo, este método presenta un mayor porcentaje de error entre mediciones en comparación con el método de radiación gamma. Esto podría deberse a las variaciones en la uniformidad del injerto binario entre cada película de silicona u otros factores como la concentración del iniciador que logra interaccionar, ya que el AIBN no es soluble en agua y su dispersión en la disolución varía constantemente, lo que provoca una mayor tendencia a que el injerto suceda en la superficie de las películas de silicona.

En la Figura 22 se muestra la actividad correspondiente al ciprofloxacino, donde se observa que las cargas máximas del fármaco se estabilizan a partir de las 100 horas, llegando a tener una concentración final de 3.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para el método químico, mientras que para las tratadas con radiación gamma la concentración alcanzada fue de 2.43 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y la silicona sin modificar logra cargar 0.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

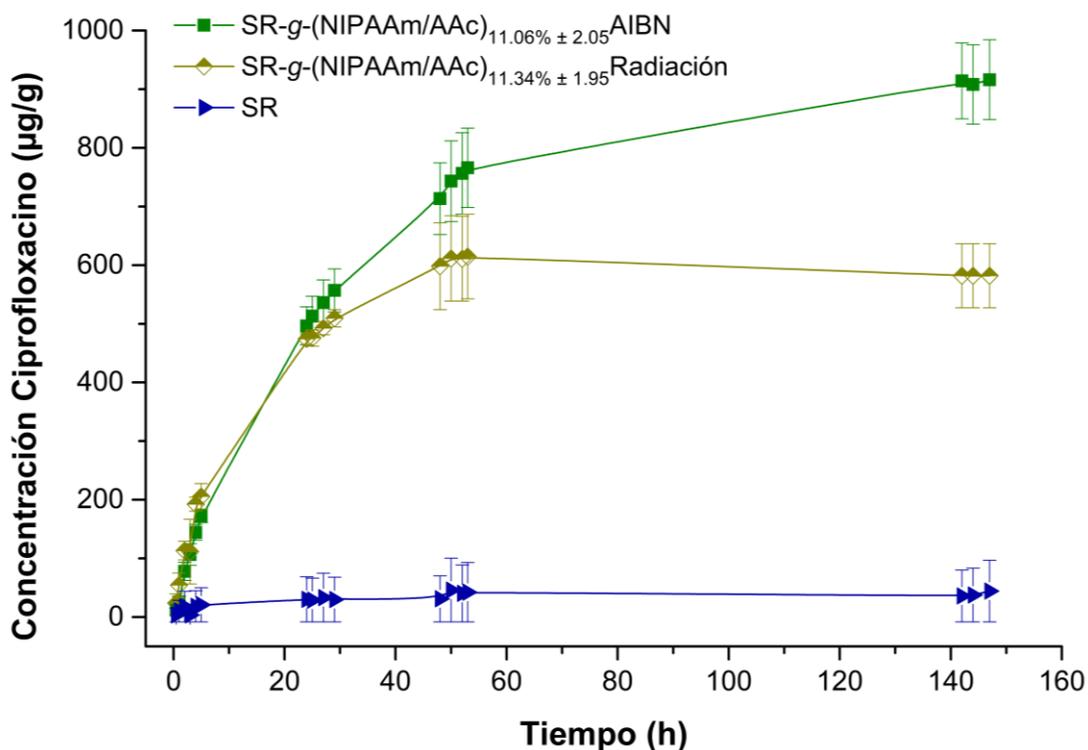


Figura 22. Comportamiento de SR, SR-g-(NIPAAm/AAC) modificada por AIBN y SR-g-(NIPAAm/AAC) modificada por radiación gamma durante la carga de Ciprofloxacino [$12 \mu\text{g}/\text{mL}$] a 25°C a través del tiempo

Mientras que en la Figura 23 se presenta la actividad del norfloxacino, donde se observa que después de 40 horas no se produce un cambio significativo en la carga del fármaco. Esto indica que, aunque el proceso de carga es eficiente, la saturación del material se alcanza rápidamente en comparación con el ciprofloxacino, posiblemente debido a las diferencias en la afinidad del fármaco con la matriz polimérica. Se logra obtener concentraciones finales de carga de 2.85 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para el método químico, 2.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para las muestras tratadas con radiación gamma y -0.17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para las películas sin modificar, indicando una carga nula en este último caso.

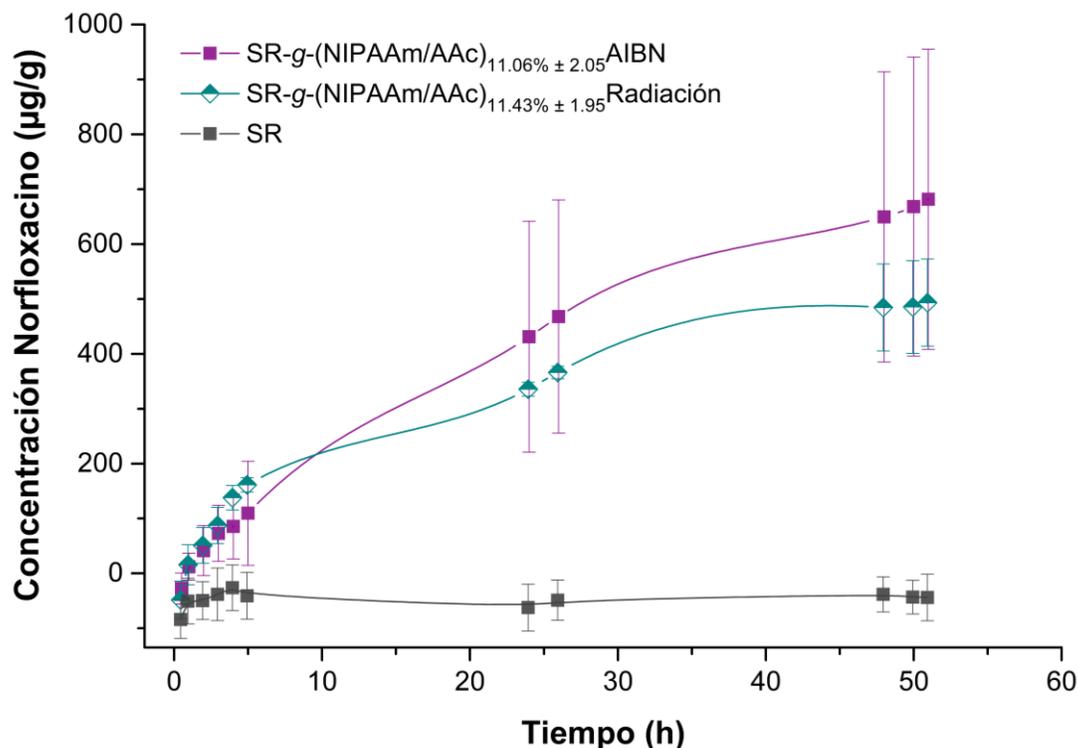


Figura 23. Comportamiento de SR, SR-g-(NIPAAm/AAC) modificada por AIBN y SR-g-(NIPAAm/AAC) modificada por radiación gamma durante la carga de Norfloxacin [8 µg/mL] a 25°C a través del tiempo

En la Figura 24 se observa el seguimiento de la vancomicina, el cual es un comportamiento diferente, ya que, a pesar de mantener las muestras en el proceso de carga durante una semana, los valores continuaron aumentando lentamente sin alcanzar una carga significativa. Este resultado sugiere que el fármaco tiene una baja afinidad por la matriz polimérica o que las condiciones experimentales no son las óptimas para obtener una interacción eficiente. Por lo tanto, se decidió detener el proceso, ya que tomaría varios días obtener una carga adecuada y estable siendo poco viable continuar con el estudio. Es por esto que las concentraciones de cargas obtenidas fueron de 0.06 µg/mL para el método químico, 0.05 µg/mL para radiación gamma y 0.01 µg/mL para las películas sin modificar, lo que indica una carga prácticamente nula en todos los casos.

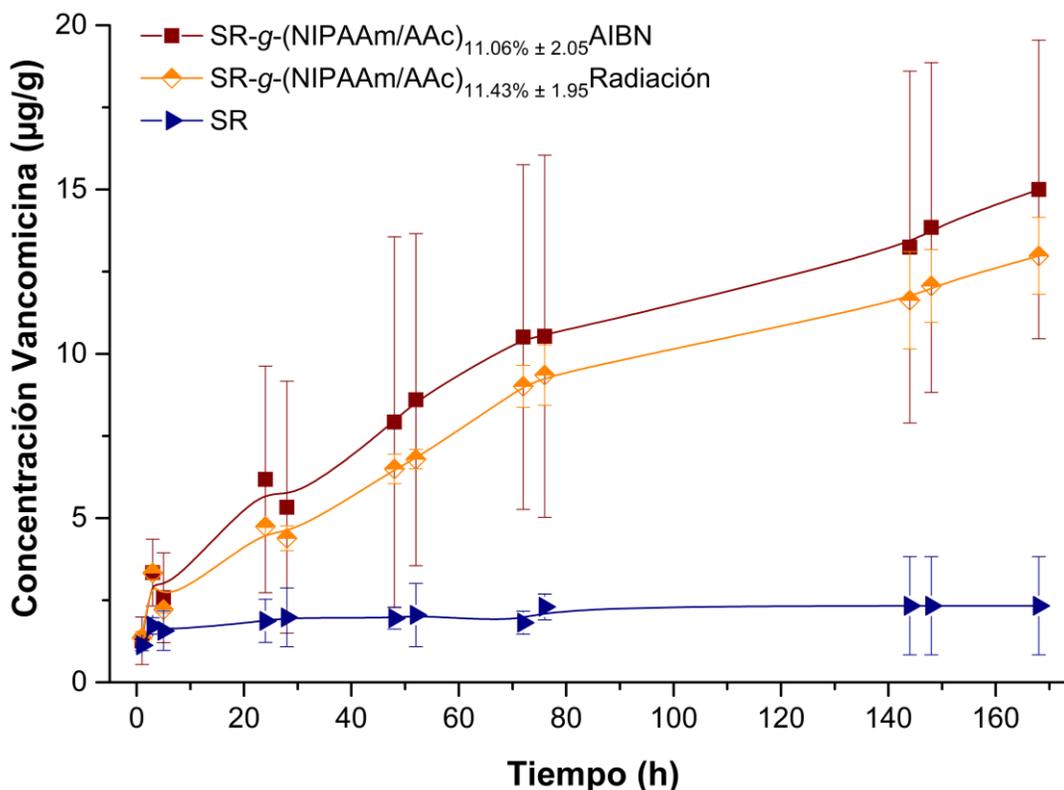


Figura 24. Comportamiento de SR, SR-g-(NIPAAm/AAc) modificada por AIBN y SR-g-(NIPAAm/AAc) modificada por radiación gamma durante la carga de Vancomicina [0.25 µg/mL] a 25°C a través del tiempo

Los comportamientos observados sugieren una mejora en las propiedades del material, asociado directamente con interacciones eficientes que tras cierto tiempo se estabilizan, indicando que se ha alcanzado la capacidad máxima de carga del material modificado. La velocidad de carga de los diferentes fármacos depende de su estructura, tamaño y peso molecular, así como de las interacciones iónicas y electrostáticas entre los fármacos y las cadenas poliméricas del biomaterial injertado. Estas interacciones son críticas para la retención efectiva de los fármacos en la matriz polimérica, ya que aquellos fármacos con estructuras más complejas o con pesos moleculares mayores pueden experimentar una retención más lenta debido a impedimentos estéricos o la cantidad de interacciones favorables para estabilizarse dentro de la matriz.

El ciprofloxacino y el norfloxacino, debido a sus estructuras similares ya que ambos son miembros de la misma familia de antibióticos, presentan en su composición un

grupo ácido carboxílico y un grupo cetona en el anillo de quinolona, además de una piperazina. Las posibles interacciones a presentarse con el copolímero injertado son puentes de hidrogeno los grupos carboxilo y cetona de cada fármaco, que se enlazan con el carboxilo del AAc y los grupos amida del NIPAAm. Además, los grupos hidrofóbicos del NIPAAm pueden interactuar con los anillos aromáticos de ambos farmacos, favoreciendo un ajuste en la matriz.

Mientras que la vancomicina, al ser un antibiótico glucopéptido, posee múltiples grupos hidroxilo, aminos y carboxílicos. La abundancia de grupos hidroxilo y aminos permite una extensa red de puentes de hidrógeno con los grupos carboxilo de AAc y los grupos amida de NIPAAm, permitiendo que las cadenas de vancomicina pueden anclarse y se estabilicen en la matriz. Sin embargo, el impedimento estérico no favorece las interacciones y por ello no hay una buena retención del fármaco en el material, lo cual se ve reflejado en las bajas cantidades de fármaco cargado.

Dependiendo del pH, los grupos funcionales de los fármacos (cetona, aminos y carboxílicos) pueden establecer interacciones iónicas con los grupos carboxilo de AAc, favoreciendo y estabilizando la concentración de carga.

A un pH de 7.4, los fármacos ciprofloxacino y norfloxacino, presentan a su grupo carboxílico desprotonado y a su grupo piperazina protonado, lo cual permite interacciones iónicas entre la piperazina protonada con el carboxilo de AAc.

En cuanto a la vancomicina, sus grupos aminos y carboxilo pueden estar ionizados a este pH, facilitando varias interacciones, principalmente entre los grupos aminos protonados que pueden formar interacciones iónicas con los grupos carboxilato de AAc. De este modo, las interacciones específicas entre los grupos funcionales de los fármacos y las superficies injertadas pueden influir significativamente en la eficiencia de carga.

4.4 Liberación de fármacos

Los resultados de la liberación de los fármacos se presentan en las Figuras 25, 26 y 27, en donde se muestra que independientemente de la carga y el fármaco utilizado, la mayor cantidad del fármaco cargado es liberado durante las primeras 5 horas del monitoreo. Posteriormente, se presentan cambios mínimos en los valores,

lo que sugiere una liberación rápida y casi total al inicio del proceso. Esta liberación acelerada puede deberse a que las interacciones entre el material injertado y las moléculas de los fármacos no son lo suficientemente fuertes como para retener a los fármacos por más tiempo, resultando en una liberación rápida y no sostenida.

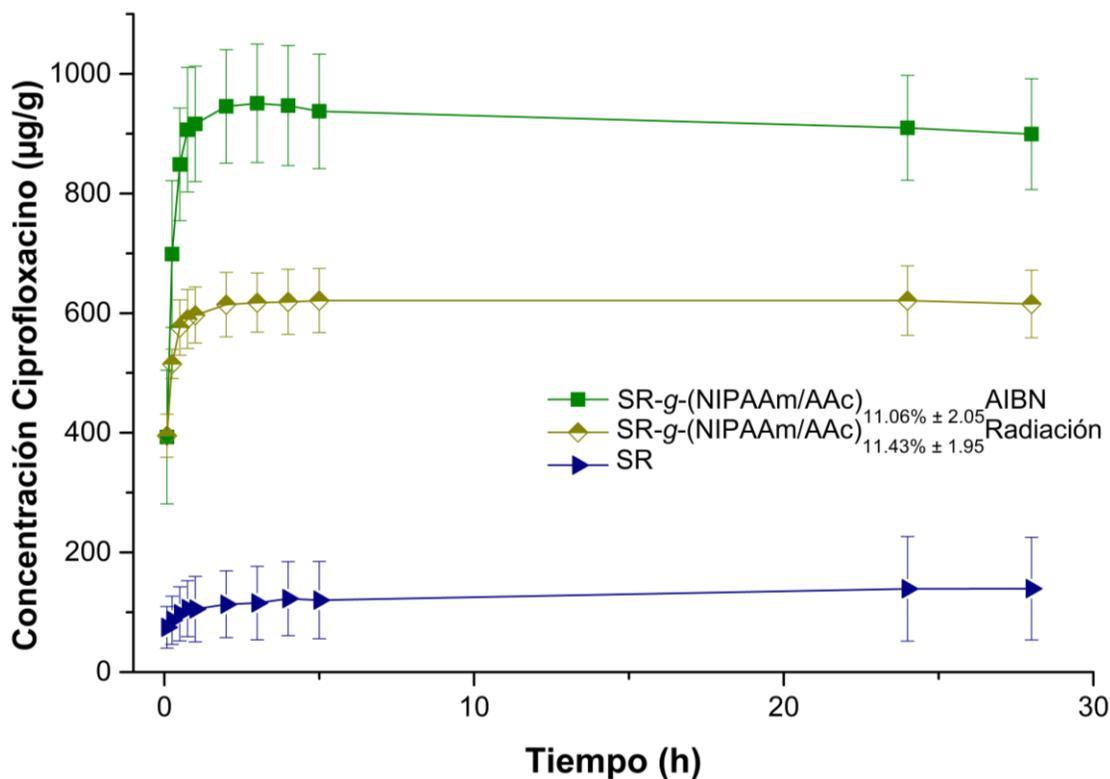


Figura 25. Comportamiento de SR, SR-g-(NIPAAm/AAc) modificada por AIBN y SR-g-(NIPAAm/AAc) modificada por radiación gamma durante la liberación de Ciprofloxacino, en buffer de pH=7.4 a 37°C y 100 rpm a través del tiempo

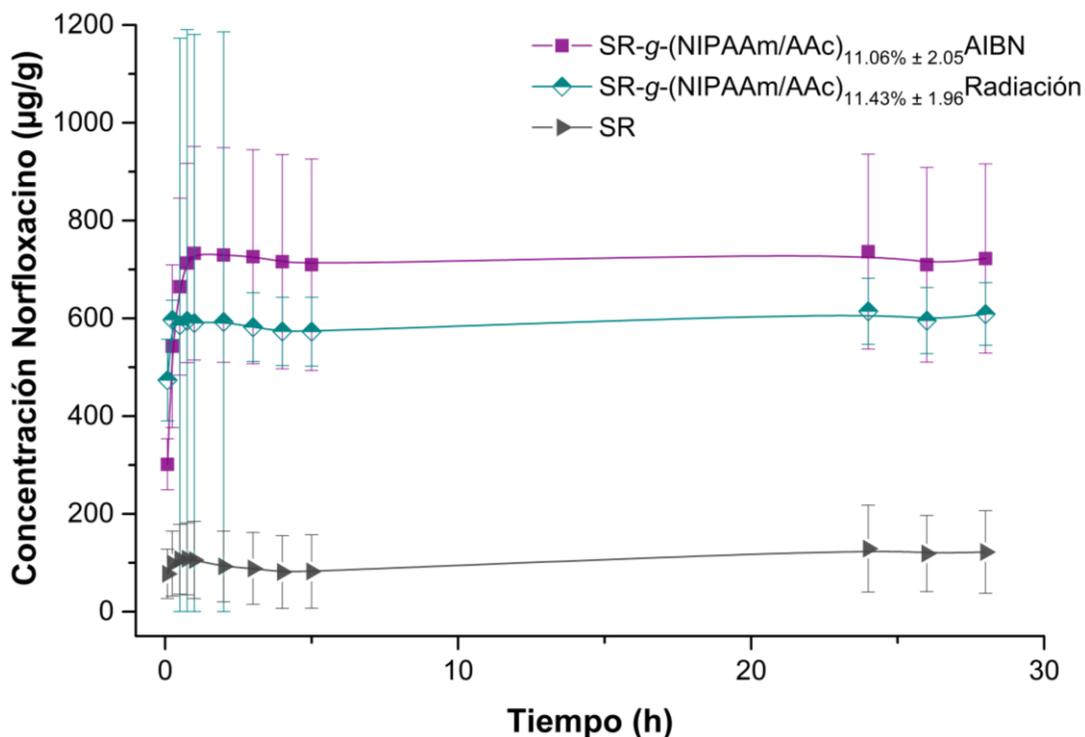


Figura 26. Comportamiento de SR, SR-g-(NIPAAm/AAC) modificada por AIBN y SR-g-(NIPAAm/AAC) modificada por radiación gamma durante la liberación Norfloxacin, en buffer con pH=7.4 a 37°C y 100 rpm a través del tiempo

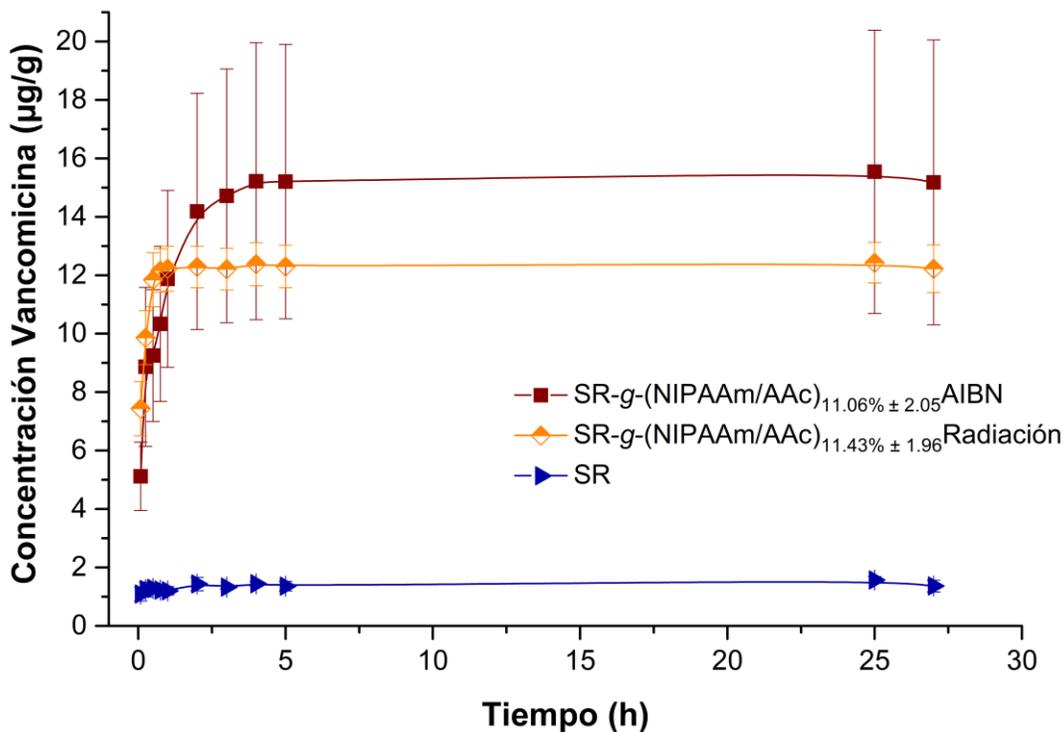


Figura 27. Comportamiento de SR, SR-g-(NIPAAm/AAC) modificada por AIBN y SR-g-(NIPAAm/AAC) modificada por radiación gamma durante la liberación de Vancomicina, en buffer con pH=7.4 a 37°C y 100 rpm a través del tiempo

Debido a que el injerto en las películas tratadas con AIBN tiende a no ser homogéneo, se generan variaciones en la concentración de fármaco liberado, afectando la predictibilidad y la eficacia del sistema de liberación.

Por otro lado, aunque las películas obtenidas mediante el método de radiación gamma presentan un menor margen de error entre mediciones, la cantidad de fármaco cargado entre muestras puede variar considerablemente.

Esta variabilidad en la concentración influye directamente en la eficacia del fármaco para inhibir el crecimiento de microorganismos no deseados, lo cual es un punto crítico en aplicaciones para tratamientos antimicrobianos.

La comparación entre ambos métodos de injerto revela que, aunque el método químico permite una mayor carga de fármacos, la variabilidad en la liberación y la falta de homogeneidad son desventajas significativas. En cambio, el método de radiación gamma ofrece una liberación más controlada y predecible, aunque con una menor capacidad de carga.

Estos hallazgos son fundamentales para el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos eficaces, especialmente en aplicaciones donde la liberación controlada y sostenida es crítica. Las interacciones más fuertes y estables entre el injerto de NIPAAm/AAc en la matriz de silicona y los fármacos dependen de ciertas propiedades, tanto del material como de los fármacos, lo que contribuye a una mejor retención del fármaco en la matriz y se logre una liberación controlada. Algunas características principales que pueden favorecer mejores interacciones son:

1. Grupos ionizables: como carboxilato ($-\text{COO}^-$) y aminos ($-\text{NH}_3^+$),
2. Puentes de Hidrógeno: Facilitados por grupos hidroxilo ($-\text{OH}$), cetonas ($\text{C}=\text{O}$), aminas ($-\text{NH}_2$), y carboxilos ($-\text{COOH}$) en la estructura.
3. Hidrofóbicas y aromaticidad: anillos aromáticos y cadenas alquílicas.
4. Tamaño molecular adecuado: para múltiples puntos de interacción sin impedimentos estéricos.

Además, para optimizar las interacciones de los fármacos ciprofloxacino, norfloxacino y vancomicina con esta matriz polimérica, se puede considerar injertar

otros monómeros con características específicas que refuercen y complementen las interacciones que estos fármacos pueden formar.

La relevancia de estos resultados resalta la importancia de considerar las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y de la matriz polimérica injertada en el diseño de sistemas de liberación controlada, ya que la optimización de las condiciones de carga y la elección adecuada de los materiales injertados son esenciales para maximizar la capacidad de carga y lograr un balance entre la cantidad de fármaco cargado y la consistencia en su liberación.

Por otro lado, se realizó el estudio para evaluar la posibilidad de que algunos de estos resultados se ajusten a un modelo matemático de liberación prolongada. A continuación, se presentan las Tablas 3, 4 y 5, que muestran los ajustes de los modelos matemáticos asociados con cada método y fármaco.

Es importante destacar que, para seleccionar un modelo adecuado, es fundamental que el coeficiente de correlación (R^2) sea lo más cercano a 1, que el AIC (Criterio de información de Akaike) sea el valor más bajo y que el MSC (Criterio de selección de modelo) tenga valores mayores a 2, ya que al cumplir estos criterios se indica una buena correlación con el modelo y una mayor precisión en su ajuste (Siepmann & Siepmann, 2008).

A pesar de que los datos obtenidos no logran cumplir los criterios para correlacionarlos con algún modelo matemático de liberación, se realizó una aproximación para identificar con cual se obtiene mejor correlación. En el caso del ciprofloxacino (Tabla 3) para ambos métodos, los MSC no se ajustan en ninguno de los modelos, a pesar de ello, sin este criterio podemos decir que en el método químico se ajusta mejor a un modelo de primer orden, mientras que para el método físico el mejor ajuste corresponde al modelo de Peppas-Sahlin.

Tabla 3. Parámetros de correlación de modelos de liberación de Ciprofloxacino para las muestras de SR-g-(NIPAAm/AAc) por AIBN y SR-g-(NIPAAm/AAc) por radiación gamma

Método	Modelo	R ²	AIC	MSC
AIBN	Primer orden	0.980	78.817	1.563
	Korsmeyer-Peppas	0.643	95.166	0.201
	Peppas-Sahlin	0.901	83.771	1.150
Radiación	Primer orden	0.873	81.088	0.604
	Korsmeyer-Peppas	0.732	82.180	0.513
	Peppas-Sahlin	0.911	70.691	1.470

Mientras que para los datos del norfloxacino (Tabla 4), la única correlación válida en ambos métodos es el R², ya que ni el AIC ni el MSC cumplen con los criterios establecidos. Finalmente, con los datos de vancomicina (Tabla 5) se puede observar que mediante el método químico, todos los criterios se cumplen para ajustarse al modelo de Peppas-Sahlin, mientras que para el método de radiación los valores de AIC y MSC no son satisfactorios.

Tabla 4. Parámetros de correlación de modelos de liberación de Norfloxacino para las muestras de SR-g-(NIPAAm/AAc) por AIBN y SR-g-(NIPAAm/AAc) por radiación gamma

Método	Modelo	R ²	AIC	MSC
AIBN	Primer orden	0.852	107.589	0.117
	Korsmeyer-Peppas	0.529	107.965	0.088
	Peppas-Sahlin	0.666	103.572	0.426
Radiación	Primer orden	0.832	111.413	-1.303
	Korsmeyer-Peppas	-	-	-
	Peppas-Sahlin	0.594	91.267	0.247

Tabla 5. Parámetros de correlación de modelos de liberación de Vancomicina para las muestras de SR-g-(NIPAAm/AAc) por AIBN y SR-g-(NIPAAm/AAc) por radiación gamma

Método	Modelo	R ²	AIC	MSC
AIBN	Primer orden	0.908	90.520	0.280
	Korsmeyer-Peppas	0.854	83.123	0.952
	Peppas-Sahlin	0.972	62.291	2.846
Radiación	Primer orden	0.950	72.896	0.688
	Korsmeyer-Peppas	0.688	77.405	0.278
	Peppas-Sahlin	0.881	70.045	0.947

Por lo tanto, las liberaciones que se presentan en esta parte del experimento no son adecuadas para ser tratadas como liberación prolongada, ya que no cumplen con lo mínimo necesario para considerarlos de esta manera. Es probable que, al no ajustarse a los modelos de liberación prolongada, se puedan emplear modelos con cinética de liberación convencional, los modelos de orden cero, primer y segundo orden, que solo describen las relaciones de concentración y tiempo en sistemas de liberación más tradicionales.

La selección de un modelo matemático adecuado para describir la liberación de fármacos es fundamental para el diseño y la evaluación de sistemas de liberación. Los puntos críticos son comprender las aplicaciones y consideraciones que deben tomarse en cuenta para cada modelo, se presentan en la Tabla 6, tener en cuenta estas características permite que el sistema se ajuste para mejorar la eficacia terapéutica.

Tabla 6. Aplicaciones y consideraciones de los modelos matemáticos de liberación controlada

Modelo	Aplicación	Consideraciones
Primer orden	Sistemas de liberación de fármacos como parches, geles o tabletas que liberan fármacos solubles en agua en materiales porosos.	Este modelo supone que la tasa de liberación es proporcional a la concentración del fármaco. Es ideal para sistemas donde la liberación es constante. Sin embargo, puede no ser adecuado si la liberación no sigue un patrón lineal a lo largo del tiempo.
Korsmeyer-Peppas	Sistemas de tipo poliméricos como tabletas, micropartículas o geles que utilizan mecanismos de difusión y degradación.	Este modelo permite evaluar el mecanismo de liberación de fármacos a través de un término de difusión y relajación. Se aplica principalmente en el intervalo de tiempo inicial y es válido hasta el 60% de fármaco liberado.
Peppas-Sahlin	Sistemas de liberación controlada de una droga a través de una matriz polimérica como implantes o formas farmacéuticas	Es una extensión del modelo de Korsmeyer-Peppas. Las propiedades del polímero, interacciones fármaco-polímero y las condiciones del medio influyen en la liberación, la tasa de liberación puede cambiar con el tiempo. Funciona bien en sistemas donde los mecanismos de liberación son complejos y varían con el tiempo.

Es importante considerar las diferentes características asociadas a los modelos matemáticos al estudiar la liberación de fármacos, ya que esto puede afectar en la comprensión del comportamiento de diferentes sistemas. Cada modelo ofrece una perspectiva distinta que puede ayudar a mejorar el desarrollo de formulaciones que se acoplen mejor a las necesidades del tratamiento.

4.5 Ensayos de Difusión de Disco o Kirby-Bauer

Con ayuda de los halos de inhibición reportados en la literatura para cada microorganismo y los diferentes fármacos, se pueden obtener resultados cualitativos que únicamente se pueden interpretar en una escala de sensible (S), intermedio (I) y resistente (R), lo que nos indica el comportamiento que presenta ante fármacos específicos (Herrera, 1999).

En la Tabla 7, se observa la medida de los halos de inhibición reportados en la literatura con las concentraciones de 5 µg para ciprofloxacino, 10 µg para norfloxacino y 30 µg para vancomicina.

Tabla 7. Valores de corte S, I, R para *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* en presencia de Vancomicina, Ciprofloxacino y Norfloxacino

Microorganismo patógeno	Vancomicina (mm)	Ciprofloxacino (mm)	Norfloxacino (mm)
<i>Staphylococcus aureus</i>	S: ≥ 15 No hay puntos de corte intermedio ni se determina la resistencia, ya que es raro encontrarse con VRSA y se emplean otro tipo de pruebas para determinarlo.	S: ≥ 21 I: 16-20 R: ≤ 15	S: ≥ 17 I: 13-16 R: ≤ 12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No es eficiente en bacterias Gram (-)	S: ≥ 25 I: 19-24 R: ≤ 18	S: ≥ 17 I: 13-16 R: ≥ 12

(Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022)

Tabla 8. Resultados de halos de inhibición de las películas modificadas de silicona con el injerto binario de NIPAAm/AAc por ambos métodos, cargadas con Vancomicina, Ciprofloxacino y Norfloxacin para *Staphylococcus aureus*

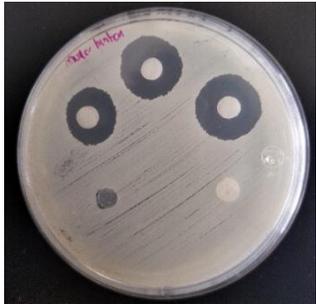
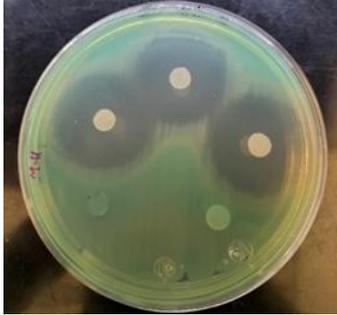
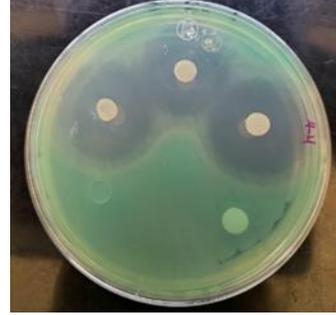
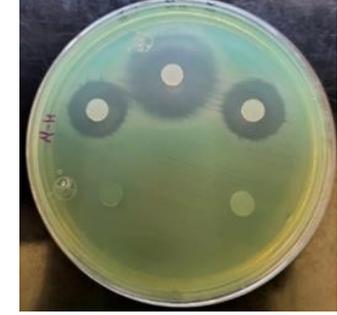
AIBN	Radiación
Vancomicina	
<p>A)</p> 	<p>B)</p> 
Ciprofloxacino	
<p>C)</p> 	<p>D)</p> 
Norfloxacin	
<p>E)</p> 	<p>F)</p> 

Tabla 9. Resultados de halos de inhibición de las películas modificadas de silicona con el injerto binario de NIPAAm/AAc por ambos métodos, cargadas con Vancomicina, Ciprofloxacino y Norfloxacin para *Pseudomonas aeruginosa*

AIBN	Radiación
Vancomicina	
<p>1) </p>	<p>2) </p>
Ciprofloxacino	
<p>3) </p>	<p>4) </p>
Norfloxacin	
<p>5) </p>	<p>6) </p>

En las imágenes de las Tabla 8 y 9 se muestran las cajas que contienen a las cepas de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente. A la izquierda se encuentran las cajas que contenían a las muestras tratadas con el método químico, mientras que a la derecha están las cajas con las muestras a las que se les realizó tratamiento por el método físico.

A continuación, se presenta la Tabla 10 con las medidas de los halos de inhibición formados en las cajas con las muestras de películas de silicona modificadas por ambos métodos, realizadas por triplicado, en donde también se les incluyeron controles de silicona sin injerto y con injerto (sin fármaco) bajo su respectivo método.

Tabla 10. Resultados en mm de los halos de inhibición generados por las muestras de SR-g-(NIPAAm/AAC) por AIBN y Radiación gamma

Microorganismo Patógeno	Vancomicina		Ciprofloxacino		Norfloxacino	
	AIBN	Radiación	AIBN	Radiación	AIBN	Radiación
Staphylococcus aureus	19	19	26	23	25	18
	18	20	28	26	24	19
	17	20	28	24	24	20
Pseudomonas aeruginosa	/	/	32	27	28	17
	/	/	31	27	26	25
	/	/	31	28	29	18

Con base en los resultados obtenidos y comparando los valores de los halos de inhibición reportados en la literatura, se puede confirmar que los microorganismos *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* muestran una respuesta de sensibilidad ante las concentraciones de fármacos cargados en las muestras de silicona modificada, ya que los halos de inhibición observados caen dentro de los intervalos establecidos para clasificar a estos microorganismos como sensibles a los fármacos aplicados, lo que indica que sus concentraciones en la silicona modificada son efectivas para inhibir el crecimiento bacteriano. Esto sugiere que, este sistema tiene potencial para aplicaciones antimicrobianas, siempre y cuando se mantengan concentraciones similares a las evaluadas.

Capítulo 5: Conclusiones

Los métodos de injerto empleados, tanto el químico usando al AIBN como iniciador y el método de radiación gamma han demostrado ser efectivos para modificar las propiedades de las películas de silicona. Los porcentajes de injerto obtenidos fueron de 11.06 ± 2.05 para el método químico y de 11.43 ± 1.95 para el método de radiación gamma, reflejando una modificación significativa en la matriz polimérica debido a que ahora este nuevo material puede interactuar con los fármacos para obtener una nueva función.

La presencia del injerto fue confirmada a través de tres técnicas de caracterización, el FTIR-ATR, que evidencio las bandas características del copolímero en las películas de silicona injertadas, el análisis termogravimétrico (TGA) que mostro los cambios de peso en las transiciones térmicas y el análisis por calorimetría (DSC) que exhibió que la silicona testigo y las modificadas no presentaron cambios térmicos significativos, evidenciando que todas las muestras presentan un arreglo estructural amorfo. Por otro lado, con el empleo de la espectroscopia UV-Vis que permitió realizar el seguimiento y el análisis para los estudios de carga y liberación de los diferentes fármacos.

En relación con la capacidad de carga y liberación de fármacos, los resultados sugieren que, aunque las películas injertadas pueden cargar fármacos de manera eficiente, la liberación de estos ocurre de forma rápida, alcanzando la máxima liberación durante las primeras horas del estudio. Este comportamiento, independientemente del método de injerto y del fármaco utilizado, indica que la matriz polimérica modificada no es adecuada para su empleo en sistemas de liberación prolongada. Además, los análisis de correlación con modelos matemáticos de liberación también confirmaron que no se cumplen los parámetros necesarios, como el coeficiente de correlación (R^2) y los valores de AIC y MSC, para considerar que este material pueda garantizar una liberación controlada y sostenida a lo largo del tiempo.

A pesar de que este sistema no logra ser viable para su uso como sistema de liberación prolongada, las pruebas de actividad antimicrobiana demuestran que este

material presenta buenos resultados inhibiendo el crecimiento de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, ya que las concentraciones cargadas fueron suficientes para generar halos de inhibición con el método de Kirby-Bauer, debido a que los resultados se acoplan con los intervalos reportados en la literatura, confirmando la sensibilidad de ambos microorganismos.

Aunque este sistema no resulta adecuado para ser aplicado en liberación prolongada debido a su rápida liberación, este material ofrece una alternativa prometedora en aplicaciones antimicrobianas a corto plazo. Aunque se podría potenciar su uso en otras áreas biomédicas en situaciones donde se requiera una liberación rápida y eficiente de agentes terapéuticos.

Referencias

- Aflori, M. (2018). *Intelligent Polymers for Nanomedicine and Biotechnologies* (1a ed., pp. 145–160). Taylor & Francis Group.
- Aguirre, L., García, F. J., García, T., Illera, M., Juncadella, M., Lizondo, M., Lluch, A., Martín, M., Mateos, B., Ochoa, C., Ortega, M. Á., Pujol, M., Reig, M., Torres, M., Antúnez, S., Carro, A., García, A., Niubó, C., Oliver, M., ... Cortés, R. (2001). *Validación de Métodos Analíticos* (pp. 225–243). Asociación Española de Farmacéuticos en la Industria.
- Alger, M. (2017). *Polymer Science Dictionary* (3a ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-94-024-0893-5>
- Alvarez-Lorenzo, C., Bucio, E., Burillo, G., & Concheiro, A. (2010). Medical devices modified at the surface by γ -ray grafting for drug loading and delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7(2), 173–185. <https://doi.org/10.1517/17425240903483174>
- Billmeyer, F. W. (1984). *Textbook of polymer science* (3a ed., pp. 25–40). John Wiley & Sons, Inc.
- Borandeh, S., van Bochove, B., Teotia, A., & Seppälä, J. (2021). Polymeric drug delivery systems by additive manufacturing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 173, 349–373. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.022>
- Chen, J., Chen, L., Xie, F., & Li, · Xiaoxi. (2019). *Drug Delivery Applications of Starch Biopolymer Derivatives*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-3657-7>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2022). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* (32a ed.). CLSI.
- Dolores, J., Mendoza, V., Hugo, S., Celedón, G., Augusto, C., Morales, V., Ángel, M., Guerrero, V., Jesús, A., & Malagón, V. (2011). Prevalence of surgical site infection in patients with abdominal surgery. *Cirujano General*, 33, 32–37.
- DrugBank. (n.d.) *Ciprofloxacin* (DB00537). Recuperado el 02 de octubre, 2024 de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00537>
- DrugBank. (n.d.) *Norfloxacin* (DB01059). Recuperado el 02 de octubre, 2024 de <https://go.drugbank.com/drugs/DB01059>
- DrugBank. (n.d.) *Vancomycin* (DB00512). Recuperado el 02 de octubre, 2024 de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00512>
- Edell, D. J., Kuzma, J., & Petraitis, D. (1996). *Silicone Biomaterials*. 1–3.
- Esquivel-Lozano, Y. A., Romero-Fierro, D., & Bucio, E. (2024). Dual-responsive silicone films loaded with silver particles for potential biomedical applications. *Polymer*, 294. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2024.126703>

- Faturechi, R., Karimi, A., Hashemi, A., Yousefi, H., & Navidbakhsh, M. (2015). Influence of Poly(acrylic acid) on the mechanical properties of composite hydrogels. *Advances in Polymer Technology*, 34(2). <https://doi.org/10.1002/adv.21487>
- Gaudichon, A., & Astagneau, P. (2022). Infecciones nosocomiales e infecciones asociadas a la atención sanitaria. *EMC - Tratado de Medicina*, 26(2), 1–8. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(22\)46451-8](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(22)46451-8)
- Henstock, J. R., Canham, L. T., & Anderson, S. I. (2015). Silicon: The evolution of its use in biomaterials. En *Acta Biomaterialia* (Vol. 11, Número 1, pp. 17–26). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.09.025>
- Herrera, M. L. (1999). Pruebas de sensibilidad antimicrobiana: metodología de laboratorio. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera*, 34, 33–41.
- Himmelstein, K. J. (1991). *Interactions between Polymeric Drug Delivery Systems and Biological Systems Barriers and Opportunities*. 34–39.
- Hoffman, A. S., & Stayton, P. S. (2020). Applications of “Smart Polymers” as Biomaterials. En *Biomaterials Science* (4th ed., pp. 191–203). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816137-1.00016-7>
- Ishizawa, C., & Nakamatsu, J. (2002). Matrices Poliméricas para Liberación Controlada de Sustancias Activas. *Revista de Química*, 16(1-2), 13–23.
- Kumar, V., Chaudhary, B., Sharma, V., & Verma, K. (2019). *Springer Series on Polymer and Composite Materials Radiation Effects in Polymeric Materials*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-05770-1>
- Lanzalaco, S., & Armelin, E. (2017). Poly(N-isopropylacrylamide) and copolymers: A review on recent progresses in biomedical applications. En *Gels* (Vol. 3, Número 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/gels3040036>
- Lee, H. S., Tomczyk, N., Kandel, J., Composto, R. J., & Eckmann, D. M. (2013). Hemocompatibility of chitosan/poly(acrylic acid) grafted polyurethane tubing. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(46), 6382–6391. <https://doi.org/10.1039/c3tb21218a>
- López-Carrasquero, F. (2004). *FUNDAMENTOS DE POLÍMEROS* (pp. 1–30). Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2573.0000>
- Lopez-Serrano, F., Mendizabal, E., & Ortega, P. (2015). *Introducción a la ciencia de los polímeros* (1a ed., pp. 2–10). Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías.
- Malow, M., Wehrstedt, K. D., & Manolov, M. (2015). Thermal decomposition of AIBN Part A: Decomposition in real scale packages and SADT determination. *Thermochimica Acta*, 621, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2015.06.013>

- Martínez Pardo, M. E., Benavides Cantú, R., & Carrasco Ábrego, H. (2010). *Efecto de la radiación ionizante en polímeros* (pp. 449–462). Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares al avance de la Ciencia y la Tecnología en México.
- Maurer, J. J., Eustace, D. J., & Ratcliffe, C. T. (1987). Thermal Characterization of Poly(acrylic acid). *Macromolecules*, *20*, 196–202.
- Meira, G., & Gugliotta, L. (2019). *Polímeros: Introducción a su caracterización y a la ingeniería de la polimerización* (1a ed., pp. 4–35). Ediciones UNL - Colección Cátedra.
- Meléndez-Ortiz, H. I., Bucio, E., & Burillo, G. (2009). Radiation-grafting of 4-vinylpyridine and N-isopropylacrylamide onto polypropylene to give novel pH and thermo-sensitive films. *Radiation Physics and Chemistry*, *78*(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2008.08.003>
- Nagase, K., Yamato, M., Kanazawa, H., & Okano, T. (2018). Poly(N-isopropylacrylamide)-based thermoresponsive surfaces provide new types of biomedical applications. En *Biomaterials* (Vol. 153, pp. 27–48). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.10.026>
- National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. (2017, septiembre). *Biomaterials*. Recuperado el 12 de septiembre, 2024 en: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/biomaterials>
- Navarrete, M., & Cabrera, L. (1993). *Introducción al estudio de los radioisotopos* (2da ed.). Porcia Editores S.A. de C.V.
- Nho, Y. C., Park, J. S., & Lim, Y. M. (2014). Preparation of poly(acrylic acid) hydrogel by radiation crosslinking and its application for mucoadhesives. *Polymers*, *6*(3), 890–898.
<https://doi.org/10.3390/polym6030890>
- Ortiz, H. I. M., Burillo, G., & Bucio, E. (2015). Aplicaciones de radiación gamma y UV para el injerto molecular y el diseño de matrices para aplicaciones terapéuticas. En *Biomateriais aplicados ao desenvolvimento de sistemas terapêuticos avançados* (pp. 453–484). Imprensa da Universidade de Coimbra. https://doi.org/10.14195/978-989-26-0881-5_11
- Osorio-Delgado, M. A., Henao-Tamayo, L. J., Velásquez-Cock, J. A., Cañas-Gutierrez, A. I., Restrepo-Múnera, L. M., Gañán-Rojo, P. F., Zuluaga-Gallego, R. O., Ortiz-Trujillo, I. C., & Castro-Herazo, C. I. (2017). Aplicaciones biomédicas de biomateriales poliméricos. *DYNA (Colombia)*, *84*(201), 241–252. <https://doi.org/10.15446/dyna.v84n201.60466>
- Pino-Ramos, V. H., Ramos-Ballesteros, A., López-Saucedo, F., López-Barriguete, J. E., Varca, G. H. C., & Bucio, E. (2016). Radiation Grafting for the Functionalization and Development of Smart Polymeric Materials. En *Topics in Current Chemistry* (Vol. 374, Número 5). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s41061-016-0063-x>

- Quinn, K. J., & Courtney, J. M. (1988). Silicones as Biomaterials. *British Polymer Journal*, 20, 25–32.
- Ramirez, R. (2015). *Técnicas básicas de microbiología y su fundamento* (pp. 275–290). Trillas.
- Rang, H., & Dale, M. (2016). *Farmacología* (8a ed., pp. 632–638). Elsevier.
- Ratner, Buddy., Hoffman, Allan., Schoen, Frederick., & Lemons, Jack. (2013). *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine* (3rd ed.). Elsevier Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-087780-8.00002-4>
- Rodriguez, Ferdinand., Cohen, Claude., Ober, C. K., & Archer, L. A. . (2015). *Principles of polymer systems* (6a ed., pp. 107–170). CRC Press - Taylor & Francis Group.
- Saldivar-Guerra, Enrique., & Vivaldo-Lima, Eduardo. (2013). *Handbook of Polymer Synthesis, Characterization, and Processing* (pp. 8–13). Wiley.
- Santillán-González, B., Duarte-Peña, L., & Bucio, E. (2023). Binary Graft of Poly(acrylic acid) and Poly(vinyl pyrrolidone) onto PDMS Films for Load and Release of Ciprofloxacin. *Polymers*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/polym15020302>
- Sanz, S. (2011). *Prácticas de Microbiología* (pp. 45–48). Universidad de la Rioja.
- Schild, H. G. (1996). Thermal decomposition of PNIPAAm: TGA-FTIR analysis. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 34(11), 2259–2262. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(199608\)34:11<2259::AID-POLA21>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(199608)34:11<2259::AID-POLA21>3.0.CO;2-D)
- Shi, J., Alves, N. M., & Mano, J. F. (2006). Drug release of pH/temperature-responsive calcium alginate/poly(N- isopropylacrylamide) semi-IPN beads. *Macromolecular Bioscience*, 6(5), 358–363. <https://doi.org/10.1002/mabi.200600013>
- Siepmann, J., & Siepmann, F. (2008). Mathematical modeling of drug delivery. En *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 364, Número 2, pp. 328–343).
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.004>
- Sigma-Aldrich. (n.d.) *Thermal Transitions of Homopolymers: Glass Transition & Melting Point*. Recuperado el 09 de enero, 2025 de <https://www.sigmaaldrich.com/US/en/technical-documents/technical-article/materials-science-and-engineering/polymer-synthesis/thermal-transitions-of-homopolymers?srsId=AfmBOooAchKKe9z3SUKypfZPqfPzkIZ5LWN5Y5mljdHKXkU5AsnLbusQG>
- Skoog, D. A., Holler, Fj., & Crouch, S. R. (2008). *Principios de análisis instrumental* (6ta ed., pp. 336–477). CENCAGE Learning.
- Stevens, M. (1999). *Polymer Chemistry An Introduction* (3a ed., pp. 6–15). Oxford University Press.

Tang, L., Wang, L., Yang, X., Feng, Y., Li, Y., & Feng, W. (2021). Poly(N-isopropylacrylamide)-based smart hydrogels: Design, properties and applications. *Progress in Materials Science*, 115. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100702>

Xu, W. H., Xiao, Z. Y., & Zhang, T. Y. (2005). Mechanical properties of silicone elastomer on temperature in biomaterial application. *Materials Letters*, 59(17), 2153–2155. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2005.02.052>

Yang, R. (2018). *Analytical Methods for Polymer Characterization* (pp. 203–213). CRC Press - Taylor & Francis Group.

Zheng, K., Zhu, X., Guo, S., & Zhang, X. (2023). Gamma-ray-responsive drug delivery systems for radiation protection. En *Chemical Engineering Journal* (Vol. 463). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.142522>